



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque

Place du vaccin VAXNEUVANCE
chez l'enfant de 6 semaines à 18
ans

Document de travail - 27 juillet 2023

Table des figures

Figure 1 : Taux d'incidence des IIP selon l'âge et la couverture vaccinale chez les 24 mois entre 2001 et 2021. Source : Santé publique France, 2022 16

Table des tableaux

Tableau 1 : Schémas vaccinaux contre les infections à pneumocoques en France (12)	15
Tableau 2 - Évolution de l'incidence (pour 100 000 habitants) des infections invasives à pneumocoques en France métropolitaine, Epibac 1998-2021	17
Tableau 3 : Répartition des sérotypes les plus fréquemment isolés dans les IIP chez les enfants de moins de 15 ans en 2019 et en 2020 en France	18
Tableau 4 : Comparaison des caractéristiques des vaccins VPC 13 ET VPC 15	20
Tableau 5 : Panorama des études menées dans le cadre du développement clinique de Vaxneuvance	25
Tableau 6. Etude P025 – PNEU-PED-EU – Caractéristiques démographiques des participants à l'inclusion	27
Tableau 7. Etude P025 – PNEU-PED-EU - Taux de réponse sérologique pour les 15 sérotypes de Vaxneuvance, à J30 après la dernière dose	28
Tableau 8. Etude P025 – PNEU-PED-EU - MGT pour les 15 sérotypes de Vaxneuvance, à J30 après la dernière dose ; Population PP	29
Tableau 9. Etude P025 – PNEU-PED-EU – Taux de réponse sérologique et MGT pour les 15 sérotypes de Vaxneuvance, à J30 PPS	30
Tableau 10. Etude P025 – PNEU-PED-EU – Taux de réponse sérologique OPA et MGT OPA pour les 15 sérotypes de Vaxneuvance, à J30 après la dernière dose ; Population PP	31
Tableau 11. Etude P031 – PNEU-LINK - MGT pour les 15 sérotypes de Vaxneuvance, à J30 après la 3ème et 4ème dose ; Population PP	33
Tableau 12. Etude P031 – PNEU-LINK - Taux de réponse sérologique pour les 15 sérotypes de Vaxneuvance, à J30 après la 3ème dose ; Population PP	34
Tableau 13 : proportion de participants avec des taux d'IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ pour les sérotypes inclus dans les vaccins Vaxneuvance et Prevenar 13	36
Tableau 14 : MGT des IgG à J30 post 3 ^{ème} dose pour les vaccins Vaxneuvance et Prevenar 13	37
Tableau 15 : MGT des IgG à J30 post 4 ^{ème} dose pour les vaccins Vaxneuvance et Prevenar 13	37
Tableau 16. Etude P027 – PNEU-DIRECTION - MGT pour les 13 sérotypes communs entre Vaxneuvance et Prevenar 13, à J30 après la 4ème dose ; Population PP	39
Tableau 17. Etude P024 – PNEU-PLAN - Caractéristiques démographiques des participants à l'inclusion	41
Tableau 18. Etude P024 – PNEU-PLAN - MGT pour les 15 sérotypes de Vaxneuvance, à J30 après la dernière dose ; Population PP.	42

Tableau 19. Etude P024 – PNEU-PLAN - Taux de réponse sérologique pour les 15 sérotypes de Vaxneuvance®, à J30 après la dernière dose ; Population PP	43
Tableau 20. Etude P023 – PNEU-SICKLE - MGT pour les 15 sérotypes de Vaxneuvance, à J30 après la dose de vaccin ; Population PP	45
Tableau 21 . Etude P030 – PNEU-WAY-PED - MGT pour les 15 sérotypes de Vaxneuvance, à J30 après la dose de vaccin conjugué ; Population PP	47
Tableau 22. Etude P022 – PNEU-STEM – MGT des IgG pour les 15 sérotypes de Vaxneuvance, à J30 après la 3ème dose de vaccin ; Population PP	49
Tableau 23. Etude P025 – PNEU-PED-EU – Fréquence des EI sollicités toutes causes ou jugés reliés au vaccin – Population de tolérance	51
Tableau 24. Etude P024 – PNEU-PLAN - Fréquence des EI sollicités toutes causes ou jugés reliés au vaccin – Population de tolérance	52
Tableau 25. Etude P025 – PNEU-PED-EU – Taux de réponse sérologique pour les différents antigènes contenus dans le vaccin Infanrix hexa à J30 après la dernière dose de vaccin à l'étude ; Population PP	55
Tableau 26. Etude P025 – PNEU-PED-EU – MGT d'anticorps contre le rotavirus à J30 PPS ; Population PP	56
Tableau 27. Etude P027 – PNEU-DIRECTION - Taux de réponse sérologique vis-à-vis de l'antigène AgHBs à J30 après la 3ème dose et MGT d'anticorps contre le rotavirus à J30 après la 3ème dose de vaccin; Population PP	56
Tableau 28 : Recommandations internationales concernant l'intégration du vaccin VPC15 dans les stratégies de vaccination contre les infections à pneumocoques chez l'enfant	57

Descriptif de la publication

Titre	Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque Place du vaccin VAXNEUVANCE chez l'enfant de 6 semaines à 18 ans
Méthode de travail	AVIVAC
Objectif(s)	Définir la place du vaccin VAXNEUVANCE dans la stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque
Cibles concernées	Décideurs publics
Demandeur	Haute Autorité de santé (HAS)
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Diane LASTENNET sous la responsabilité de Clément PIEL, adjoint à la cheffe de service et Patricia MINAYA FLORES cheffe du service évaluation des interventions en santé publique et d'évaluation des vaccins
Recherche documentaire	Réalisée par Marina RENNESSON, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe du service SDV Service Documentation et Veille.
Auteurs	Diane LASTENNET cheffe de projet, Comsar NDIAYE stagiaire, sous la responsabilité de Clément PIEL, adjoint à la cheffe de service et Patricia MINAYA FLORES cheffe du service évaluation des interventions en santé publique et d'évaluation des vaccins
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 27 juillet 2023
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – juillet 2023 – ISBN : 978-2-11-172076-3

Sommaire

Synthèse	8
Introduction	11
1. Contexte	12
1.1. Rappel clinique sur les infections à pneumocoques	12
1.1.1. Infections non invasives à pneumocoques	12
1.1.1.1. Infections à pneumocoques de la sphère ORL	12
1.1.1.2. Pneumonies aiguës communautaires (PAC)	12
1.1.2. Infections invasives	13
1.1.3. Facteurs favorisant des IIP	13
1.2. Stratégie vaccinale actuelle	14
1.2.1. Recommandations générales	14
1.2.2. Recommandations particulières	14
1.3. Situation épidémiologique en France	15
1.3.1. Incidence des infections invasives à pneumocoques	15
1.3.1.1. Tous sérotypes confondus	15
1.3.1.2. Par groupe de sérotypes	18
1.4. Couverture vaccinale	19
2. Informations générales sur le vaccin	20
2.1. Caractéristiques du vaccin	20
2.1.1. Classification	20
2.1.2. Présentation et technique d'administration	20
2.1.3. Conservation	20
2.2. Autorisation de mise sur le marché	20
2.2.1. Indication	20
2.2.2. Posologie et schéma vaccinal	21
2.2.3. Contre-indications	21
2.2.4. Co-administration	22
3. Présentation des données disponibles	23
3.1. Panorama des études réalisées	23
3.2. Données d'immunogénicité	27
3.2.1. Etude P025 – PNEU-PED-EU	27
3.2.1.1. Design et objectif de l'étude	27
3.2.1.2. Description de la population d'étude	27
3.2.1.3. Résultats d'immunogénicité	28

3.2.2. Etude P031– PNEU-LINK	32
3.2.2.1. Design et objectif de l'étude	32
3.2.2.2. Description de la population d'étude	32
3.2.2.3. Résultats d'immunogénicité	33
3.2.3. Etude P029–PNEU-PED-US	35
3.2.3.1. Design et objectif de l'étude	35
3.2.3.2. Description de la population d'étude	35
3.2.3.3. Résultats d'immunogénicité	35
3.2.4. Etude P027 – PNEU-DIRECTION	38
3.2.4.1. Design et objectif de l'étude	38
3.2.4.2. Description de la population d'étude	39
3.2.4.3. Résultats d'immunogénicité	39
3.2.5. Étude P024–PNEU-PLAN menée chez les enfants et adolescents de 7 mois à 17 ans	40
3.2.5.1. Design et objectif de l'étude	40
3.2.5.2. Description de la population d'étude	41
3.2.5.3. Résultats d'immunogénicité	41
3.2.6. P023 – PNEU-SICKLE	44
3.2.6.1. Design et objectif de l'étude	44
3.2.6.2. Description de la population d'étude	44
3.2.6.3. Résultats d'immunogénicité	44
3.2.7. P030 – PNEU-WAY-PED	46
3.2.7.1. Design et objectif de l'étude	46
3.2.7.2. Description de la population d'étude	46
3.2.7.3. Résultats d'immunogénicité	47
3.2.8. P022 – PNEU-STEM	48
3.2.8.1. Design et objectif de l'étude	48
3.2.8.2. Description de la population d'étude	49
3.2.8.3. Résultats d'immunogénicité	49
3.3. Données de tolérance	50
3.3.1. Etude P025 – PNEU-PED-EU	50
3.3.2. Étude P024–PNEU-PLAN	52
3.3.3. Etudes P023-PNEU-SICKLE, P030-PNEU-WAY-PED, P022-PNEU-STEM	53
3.3.3.1. Etude P023-PNEU-SICKLE	53
3.3.3.2. Etude P030-PNEU-WAY-PED-WAY	54
3.3.3.3. Etude P022-PNEU-STEM	54
3.4. Données de co-administration	55
3.4.1. Etude P025 – PNEU-PED-EU	55

3.4.2. Etude P027 – PNEU-DIRECTION	56
3.4.3. Etude P029 – PNEU-PED-US	56
3.5. Autres informations disponibles	57
3.5.1. Recommandations internationales	57
3.5.2. Etudes en cours et à venir	58
4. Recommandation	59
Références bibliographiques	62
Abréviations et acronymes	64

Synthèse

Le vaccin Vaxneuvance est un vaccin pneumococcique conjugué dirigé contre 15 sérotypes pneumococciques. Il a reçu une AMM européenne le 13 décembre 2021¹ pour l'immunisation active pour la prévention des infections invasives et des pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les personnes âgées de 18 ans et plus. Une extension d'AMM a été obtenue le 21 octobre 2022 pour l'immunisation active pour la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à moins de 18 ans.

En France, la vaccination antipneumococcique est recommandée depuis 2003 chez les enfants de moins de 2 ans et rendue obligatoire depuis le 1er janvier 2018 chez tous les nourrissons² ³. Deux vaccins pneumococciques sont intégrés à la stratégie de vaccination actuelle chez les enfants : le vaccin conjugué 13-valent Prevenar 13 (VPC13) (laboratoire Pfizer) et le vaccin non conjugué 23-valent Pneumovax (laboratoire MSD Vaccins).

Le laboratoire MSD a sollicité la HAS pour une demande d'intégration du vaccin Vaxneuvance dans la stratégie de vaccination actuelle de prévention des infections à pneumocoque chez les nourrissons, enfants et adolescents de moins de 18 ans. L'objectif de ce rapport est d'évaluer l'ensemble des données d'immunogénicité et de tolérance disponibles sur le vaccin Vaxneuvance afin de préciser sa place dans la stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoques dans cette population.

Pour ce faire, la HAS a pris en compte les considérations suivantes :

- La situation épidémiologique montrant une tendance à la hausse de l'incidence des infections invasives à pneumocoques entre 2015 et 2019 principalement liée à l'augmentation de l'incidence de plusieurs sérotypes non inclus dans le vaccin conjugué 13-valent (VPC13) (notamment le sérotype 24F chez les enfants) et au sérotype 3 inclus dans le VPC13, du fait d'une moindre protection du vaccin contre ce sérotype ;
- La fréquence des bactériémies et méningites imputables aux sérotypes 22F et 33F inclus le vaccin Vaxneuvance et non couvert par VPC13 : respectivement 5,1% et 1,71 % des bactériémies et de 0% et 5,88% des méningites en 2020 ;
- La stratégie vaccinale actuelle qui prévoit la primovaccination obligatoire chez tous les nourrissons par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13) selon un schéma vaccinal de primovaccination à deux injections à deux mois d'intervalle à l'âge de 2 mois et à 4 mois suivies d'une dose de rappel à l'âge de 11 mois. En outre, pour les prématurés et les nourrissons à risque élevé de contracter une infection à pneumocoque, le maintien d'un schéma vaccinal renforcé comprenant une primovaccination à trois injections (2 mois, 3 mois, 4 mois) du vaccin VPC13 suivies d'une dose de rappel est recommandé. À partir de l'âge de 2 ans, la vaccination est recommandée pour les patients à risque ; elle est effectuée avec un vaccin VPC13, suivi d'un vaccin pneumococcique polysidique non conjugué 23-valent (VPP23).
- Les caractéristiques de ce vaccin, constitué de deux sérotypes additionnels par rapport au Prevenar 13. Ce vaccin contient également une protéine vectrice CRM 197 et 0,125 mg d'adjuvant à base de phosphate d'aluminium ;

¹ Agence européenne des médicaments. Vaxneuvance suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin pneumococcique polysidique conjugué (15-valent, adsorbé). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxneuvance-epar-product-information_fr.pdf

² Chapitre 1er : Vaccinations (Articles L3111-1 à L3111-11)

³ Ministère de la santé et de la prévention. Troisième bilan annuel des obligations vaccinales du nourrisson. Paris: Ministère de la santé et de la prévention; 2022. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_3eme_annee_obligations_vaccinales.pdf

- Les critères OMS pour l'évaluation des nouveaux vaccins conjugués pneumococciques, n'impliquant pas d'études d'efficacité clinique utilisant un placebo à titre de contrôle, mais uniquement des études d'immunogénicité comparatives selon un schéma d'étude de non-infériorité ;
- Les données d'immunogénicité du vaccin Vaxneuvance :
 - Les données de l'étude de phase III P025 PNEU PED EU réalisée en Europe comparant Vaxneuvance à Prevenar 13 chez des nourrissons âgés de 2 mois selon le schéma vaccinal en vigueur en France. Les résultats de cette étude ont permis de démontrer la non-infériorité de Vaxneuvance par rapport à Prevenar 13 pour les 13 sérotypes communs en termes de taux de réponse sérologique (défini comme la proportion de participants avec une réponse sérologique $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$) et de moyennes géométriques des titres d'anticorps et sa supériorité pour les deux sérotypes additionnels 22F et 33F, à J30 après la dernière dose reçue. Des taux de réponse OPA élevés et proches dans les deux groupes ont été observés pour les 13 sérotypes communs à J30 après la dernière dose ;
 - Les données de l'étude de phase III P024 PNEU PLAN comparant Vaxneuvance et Prevenar 13 chez des enfants et adolescents en bonne santé, âgés de 7 mois à 17 ans, vaccinés selon un schéma adapté à leurs antécédents de vaccination. Les résultats montrent une immunogénicité comparable entre les deux groupes pour la plupart des sérotypes communs et supérieures pour les deux sérotypes additionnels 22F et 33F ;
 - Les données des études P023 PNEU SICKLE, P030 PNEU WAY PED et P022 PNEU STEM qui ont été réalisées respectivement chez participants atteints de drépanocytose, porteurs du VIH et ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques et ayant montré une immunogénicité comparable entre les groupes Vaxneuvance et Prevenar 13 ;
- Les données de tolérance du vaccin Vaxneuvance montrant :
 - Un profil de tolérance globalement similaire entre les vaccins Vaxneuvance et Prevenar 13. Une réactogénicité plus fréquente a été constatée avec Vaxneuvance, avec en particulier une fréquence significativement plus élevée de certains effets indésirables locaux (notamment douleur et l'irritabilité). La majorité des événements indésirables étaient d'intensité légère ou modérée et de courte durée (≤ 3 jours) ;
 - Une fréquence des événements indésirables graves comparable entre les vaccins Vaxneuvance et Prevenar 13. Aucun événement indésirable grave n'a été considéré comme étant lié au vaccin et aucun participant n'est décédé au cours de l'étude ;
- Les données de co-administration du vaccin Vaxneuvance avec les vaccins Infanrix hexa, Rotarix, Recombivax et HB/Rotateq suggérant que Vaxneuvance peut être administré conjointement avec ces vaccins ;
- Les recommandations de la Belgique, la Grèce, les Etats-Unis et le Canada intégrant le vaccin Vaxneuvance dans leur stratégie de vaccination de façon interchangeable avec VPC13 sans modification du schéma de vaccination.

Au terme de son évaluation, la HAS considère que le vaccin Vaxneuvance peut être intégré dans la stratégie vaccinale française pour la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës à pneumocoque chez les nourrissons, les enfants et les adolescents de 6 semaines à moins de 18 ans.

La HAS estime que bénéfices supplémentaires conférés par l'ajout de deux sérotypes (22F et 33F responsables respectivement de 5,1% et 1,71 % des bactériémies et 0% et 5,88% des méningites à pneumocoque en 2020) justifie l'utilisation de Vaxneuvance en alternative au vaccin VPC13.

Conformément au calendrier de vaccination actuellement en vigueur⁴, la HAS recommande les schémas vaccinaux suivants :

Pour les pour l'ensemble des nourrissons jusqu'à l'âge de 2 ans :

- les nourrissons âgés de 2 à 6 mois : une dose de Vaxneuvance ou VPC13 à 2 mois (8 semaines) et à 4 mois avec une dose de rappel à 11 mois ;
- les nourrissons âgés de 7 à 11 mois non vaccinés antérieurement : deux doses de Vaxneuvance ou VPC13 à deux mois d'intervalle suivies d'une dose de rappel un an plus tard ;
- les nourrissons âgés de 12 à 23 mois non vaccinés antérieurement : deux doses de Vaxneuvance ou VPC13 à au moins deux mois d'intervalle.

Pour les prématurés et les nourrissons à risque élevé d'infection pneumococcique (IP) :

- une dose de Vaxneuvance ou VPC13 à 2 mois (8 semaines), 3 et 4 mois avec un rappel à l'âge de 11 mois.

Pour les enfants à risque élevé d'IP âgés de 2 ans à moins de 5 ans (soit 59 mois au plus) :

- non vaccinés antérieurement avec un vaccin conjugué : deux doses de Vaxneuvance ou VPC13 à deux mois d'intervalle, suivies d'une dose de vaccin 23-valent (VPP23) au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 15-valent ;
- vaccinés avant l'âge de 24 mois avec un vaccin conjugué : une dose de VPP 23 ;

Pour les enfants âgés de 5 ans et plus, à risque élevé d'IP, quel que soit le risque :

- Les personnes non antérieurement vaccinées reçoivent la primo-vaccination pneumococcique par une dose de Vaxneuvance ou VPC13 suivie d'une dose de VPP23 ;
- Les personnes qui n'ont reçu antérieurement que le vaccin VPP23 pourront recevoir une injection de Vaxneuvance ou VPC13 si la vaccination antérieure remonte à plus de 1 an ; l'injection ultérieure du VPP23 sera pratiquée avec un délai minimal de cinq ans par rapport à la date d'injection du VPP23 ;
- Les personnes déjà vaccinées avec la séquence VPC13 - VPP23 ou Vaxneuvance - VPP23 pourront recevoir une nouvelle injection de VPP23 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection de ce même vaccin.

La HAS précise que la stratégie de vaccination antipneumococcique sera actualisée en fonction de l'évolution des données, notamment au regard de l'avis de l'EMA sur l'autorisation de mise sur le marché de vaccins avec une plus large couverture sérotypique et selon l'évolution de la situation épidémiologique.

⁴ Ministère de la santé et de la prévention. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2023. Paris: Ministère de la santé et de la prévention; 2023. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal2023.pdf

Introduction

Le vaccin Vaxneuvance est un vaccin pneumococcique conjugué dirigé contre 15 sérotypes pneumococciques. Il a reçu une AMM européenne le 13 décembre 2021 (1) chez les adultes pour l'immunisation active pour la prévention des infections invasives et des pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les personnes âgées de 18 ans et plus. Une extension d'AMM a été obtenue le 15 septembre 2022 pour l'immunisation active pour la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à moins de 18 ans.

En France, la vaccination antipneumococcique est recommandée depuis 2003 chez les enfants de moins de 2 ans et rendue obligatoire depuis le 1er janvier 2018 chez tous les nourrissons (2)⁵. Deux vaccins pneumococciques sont intégrés à la stratégie de vaccination actuelle chez les enfants : le vaccin conjugué 13-valent Prevenar 13 (VPC13) (laboratoire Pfizer) et le vaccin non conjugué 23-valent Pneumovax (laboratoire MSD Vaccins). La vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13) est effectuée selon un schéma vaccinal de primovaccination à deux injections à deux mois d'intervalle à l'âge de 2 mois (8 semaines) et à 4 mois suivies d'une dose de rappel à l'âge de 11 mois. Pour les prématurés et les nourrissons à risque élevé de contracter une infection à pneumocoque, le maintien d'un schéma vaccinal renforcé comprenant une primovaccination à trois injections (2 mois, 3 mois, 4 mois) du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent suivies d'une dose de rappel est recommandé. À partir de l'âge de 2 ans, la vaccination est recommandée pour les patients à risque ; elle est effectuée avec un vaccin conjugué 13-valent, ainsi qu'avec un vaccin pneumococcique polysidique non conjugué 23-valent (VPP23).

Le nouveau vaccin Vaxneuvance diffère du vaccin Prevenar 13 par sa composition sérotypique. Il contient deux sérotypes additionnels (22F et 33F) en plus des 13 sérotypes contenus dans le vaccin Prevenar 13 et une dose de 0,125 mg de phosphate d'aluminium.

Le laboratoire MSD a sollicité la HAS pour une demande d'intégration du vaccin Vaxneuvance dans la stratégie de vaccination actuelle de prévention des infections à pneumocoque chez les nourrissons, enfants et adolescents de moins de 18 ans. L'objectif de ce rapport est d'évaluer l'ensemble des données d'immunogénicité et de tolérance disponibles sur le vaccin Vaxneuvance afin de préciser sa place dans la stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoques dans cette population.

⁵ [Chapitre 1er : Vaccinations \(Articles L3111-1 à L3111-11\)](#)

1. Contexte

1.1. Rappel clinique sur les infections à pneumocoques

Les infections à pneumocoques sont causées par *Streptococcus pneumoniae*, une bactérie commensale des voies respiratoires supérieures (rhinopharynx) et opportuniste. Le rhinopharynx de l'Homme constitue son habitat naturel et son pouvoir pathogène est plus important chez les personnes présentant une ou plusieurs pathologies chroniques (diabète, pathologies pulmonaires, pathologies cardiaques, alcoolisme, personnes immunodéprimées, VIH/SIDA etc.). La transmission est interhumaine par contact direct et étroit avec une personne infectée ou porteuse (3).

Le pneumocoque est enveloppé d'une capsule polysaccharidique qui participe à sa pathogénicité (en s'opposant à l'opsono-phagocytose) et définit ses différents sérotypes dont plus de 90 identifiés à ce jour (3). Parmi ces sérotypes, une trentaine circulent chez l'Homme entraînant des infections plus ou moins graves selon leur localisation et selon le statut immunitaire de la personne infectée. Les pneumocoques peuvent être responsables d'infections dans de nombreuses localisations du corps : l'oreille moyenne (otite) chez les enfants, les sinus (sinusite) chez l'adulte, les enveloppes du cerveau (méningite), le sang (bactériémie) et les poumons (pneumonie).

Lorsque les pneumocoques diffusent dans un site normalement stérile, tel que le sang (bactériémie ou septicémie) ou les méninges (méningites), les infections à pneumocoques sont dites invasives (IIP).

1.1.1. Infections non invasives à pneumocoques

Les infections à pneumocoques sont dites non invasives quand elles sont localisées aux voies respiratoires hautes et basses. La bactérie peut se propager au-delà du rhinopharynx de manière contiguë pour provoquer des infections de la sphère ORL ou être aspirée par les poumons causant une pneumonie (4).

1.1.1.1. Infections à pneumocoques de la sphère ORL

Elles surviennent majoritairement chez les enfants de moins de 2 ans en raison de l'instabilité du microbiote à cet âge (5). Il peut s'agir de rhinopharyngite, de sinusite, d'amygdalite ou d'otite moyenne aiguë. Cette dernière représente la plus fréquente des infections bactériennes chez l'enfant à travers le monde (6). Elle est le plus souvent bénigne et peut être spontanément résolutive. L'antibiothérapie n'est pas systématiquement indiquée en raison des enjeux actuels de lutte contre les résistances bactériennes (7).

Toutefois, chez les sujets à risque, l'otite moyenne aiguë peut évoluer vers des complications locales graves comme la perforation tympanique et peut également évoluer vers une pneumonie voire une infection invasive grave.

1.1.1.2. Pneumonies aiguës communautaires (PAC)

Les pneumonies sont dites communautaires quand elles surviennent dans la communauté ou dans les 48h suivant une admission hospitalière. Elles représentent la première cause infectieuse de mortalité et de morbidité infantiles au niveau mondial (8), et l'une des premières causes d'hospitalisation chez l'enfant dans les pays développés.

Le pneumocoque est le principal agent pathogène responsable des PAC. D'après une revue de la littérature publiée en 2012, réalisée sur la base de données épidémiologiques européennes, 37,2% des PAC en France étaient liées au pneumocoque (9).

Une étude prospective observationnelle française, l'étude CAPA, a estimé, entre 2011 et 2012 (n = 886 patients), que l'incidence des PAC dans la population française adulte était de 4,7/1 000 habitants (10).

L'évolution vers des complications locales : empyème, abcès du poumon ou vers des formes invasives est possible chez les sujets à risque. Le diagnostic bactériologique n'étant pas systématique, on considère que les PAC à pneumocoques sont largement sous-déclarées.

1.1.2. Infections invasives

On parle d'infection invasive quand la bactérie diffuse au sein d'un site normalement stérile de l'organisme. Il s'agit le plus souvent d'une méningite, d'une bactériémie ou d'une septicémie. L'arthrite, l'endocardite ou la péritonite sont plus rares. Elles sont habituellement le fait d'un terrain fragile.

La mortalité des infections à pneumocoques varie de 10 à 30% selon les études et augmente avec l'âge et la présence de facteurs de risque (3).

1.1.3. Facteurs favorisant des IIP

Le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a défini trois niveaux de risque des infections invasives à pneumocoques mis à part le risque propre aux nourrissons (11).

Le risque faible : concerne les personnes immunocompétentes non affectées par une des pathologies les exposant particulièrement. Dans ce groupe, l'incidence des IIP augmente seulement avec l'âge.

Le risque intermédiaire : personnes immunocompétentes atteintes des pathologies sous-jacentes suivantes :

- Cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque
- Insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème
- Asthme sévère sous traitement continu
- Insuffisance rénale
- Hépatopathies chroniques de toutes origines
- Diabète non équilibré par le simple régime
- Patients présentant une brèche ostéoméningée ou candidats à des implants

Le risque élevé : personnes immunodéprimées

- Aspléniques ou hypo spléniques (dont les drépanocytoses majeures)
- Atteints de déficits immunitaires héréditaires
- Infectés par le VIH, quel que soit le statut immunologique
- Sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne
- Transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide
- Greffés de cellules souches hématopoïétiques
- Traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique
- Atteints de syndrome néphrotique

Les infections à pneumocoques sont causées par *Streptococcus pneumoniae*, une bactérie commensale des voies respiratoires supérieures et opportuniste dont plus de 90 sérotypes ont été identifiés. C'est la première bactérie responsable d'infections bactériennes chez les enfants, potentiellement graves et mortelles chez les sujets à risque. La mortalité des infections invasives à pneumocoque est estimée entre 10 et 30%.

1.2. Stratégie vaccinale actuelle

1.2.1. Recommandations générales

La primovaccination contre le pneumocoque (deux injections suivies d'un rappel) est obligatoire pour tous les enfants nés depuis le 1er janvier 2018 (12).

La vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13) est effectuée selon un schéma vaccinal de primovaccination à deux injections à deux mois d'intervalle à l'âge de 2 mois et à 4 mois suivies d'une dose de rappel à l'âge de 11 mois.

1.2.2. Recommandations particulières

Pour les prématurés et les nourrissons à risque élevé de contracter une infection à pneumocoque, un schéma vaccinal renforcé comprenant une primovaccination à trois injections (2 mois, 3 mois, 4 mois) du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent suivies d'une dose de rappel est recommandé.

À partir de l'âge de 2 ans, la vaccination est recommandée pour les patients à risque ; elle est effectuée avec un vaccin conjugué 13-valent, ainsi qu'avec un vaccin pneumococcique polysidique non conjugué 23-valent (VPP 23) selon les modalités figurant dans le schéma vaccinal mentionné ci-dessous.

Schémas vaccinaux

- ➔ Pour l'ensemble des nourrissons jusqu'à l'âge de 2 ans :
 - Les nourrissons âgés de 2 à 6 mois : une dose de VPC13 à 2 mois (8 semaines) et à 4 mois avec une dose de rappel à 11 mois ;
 - Les nourrissons âgés de 7 à 11 mois non vaccinés antérieurement : deux doses de VPC13 à deux mois d'intervalle suivies d'une dose de rappel un an plus tard ;
 - Les nourrissons âgés de 12 à 23 mois non vaccinés antérieurement : deux doses de VPC13 à au moins deux mois d'intervalle.
- ➔ Pour les prématurés et les nourrissons à risque élevé d'IP : une dose de VPC13 à 2 mois (8 semaines), 3 et 4 mois avec un rappel à l'âge de 11 mois.
- ➔ Pour les enfants à risque élevé d'IP âgés de 2 ans à moins de 5 ans (soit 59 mois au plus)
 - Non vaccinés antérieurement avec le vaccin conjugué 13-valent : deux doses de VPC13 à deux mois d'intervalle, suivies d'une dose de vaccin 23-valent (VPP23) au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin 13-valent
 - Vaccinés avant l'âge de 24 mois avec le vaccin conjugué 13-valent : une dose de VPP 23
- ➔ Pour les personnes (adultes et enfants) âgées de 5 ans et plus, à risque élevé d'une infection pneumococcique, quel que soit le risque :
 - Les personnes non antérieurement vaccinées reçoivent la primo-vaccination pneumococcique par une dose de VPC13 suivie d'une dose de VPP23 ;

- Les personnes qui n'ont reçu antérieurement que le vaccin VPP23 pourront recevoir une injection de VPC13 si la vaccination antérieure remonte à plus de 1 an ; l'injection ultérieure du VPP23 sera pratiquée avec un délai minimal de cinq ans par rapport à la date d'injection du VPP23 ;
- Les personnes déjà vaccinées avec la séquence VPC13 - VPP23 pourront recevoir une nouvelle injection de VPP23 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection de ce même vaccin.

La nécessité de revaccinations ultérieures pourra être reconsidérée en fonction de la disponibilité des données d'efficacité de cette mesure.

Tableau 1 : Schémas vaccinaux contre les infections à pneumocoques en France (12)

Enfants de moins de 2 ans	Enfants de 2 à 5 ans à risque d'IP	Enfants de plus de 5ans et adultes à risque d'IP
VPC13 à l'âge de 2 mois (8 semaines), 4 et 11 mois	Si antérieurement vaccinés par VPC 13 : Une dose de VPP 23 à l'âge de 24 mois	Non antérieurement vaccinés : une dose de VPC13 suivie d'une dose de VPP23 (> S8)
Prématurés et nourrissons à risque : Une dose de VPC13 à l'âge de 2 mois (8 semaines), 3 et 4 mois suivies d'une dose de rappel à 11 mois	Si non vaccinés antérieurement : Deux doses de VPC13 (S0, S8) suivies d'une dose de VPP23 (≥ S16)	Vaccinés antérieurement <ul style="list-style-type: none"> - Avec la séquence VPC13 – VPP23 : une dose de VPP23 avec un délai d'au moins 5 ans après la dernière dose de VPP23 - Vaccinés depuis plus de 1 an avec le VPP23 : une dose de VPC13. Revaccination par VPP23 avec un délai d'au moins 5 ans après le dernier VPP23

1.3. Situation épidémiologique en France

Les pneumonies et les infections invasives à pneumocoques font l'objet d'une surveillance renforcée. Cette surveillance est assurée par une collaboration entre Santé publique France, le Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP) et le réseau de biologistes des laboratoires de bactériologie des centres hospitaliers Epibac (surveillance des infections invasives bactériennes) (3), mais aussi au niveau européen (13). Les estimations les plus récentes issues des données du réseau Epibac concernent les données épidémiologiques de l'année 2020 (3).

1.3.1. Incidence des infections invasives à pneumocoques

1.3.1.1. Tous sérotypes confondus

Selon l'analyse de Santé publique France (3), l'introduction du vaccin VPC13 dans le calendrier vaccinal du nourrisson en 2010 a été suivie jusqu'en 2014 d'une diminution des infections invasives à pneumocoques chez les enfants de moins de 2 ans ciblés par les recommandations vaccinales, et, par un effet d'immunité de groupe, également chez les enfants plus âgés et les adultes (Figure 1).

Entre 2015 et 2019, une tendance à la hausse de l'incidence a ensuite été observée principalement liée à l'augmentation de l'incidence de plusieurs sérotypes non inclus dans le vaccin conjugué 13-valent (VPC13) (notamment les sérotypes 8, 12F, 22F chez les adultes, et le sérotype 24F chez les enfants) et au sérotype 3 inclus dans le VPC13, du fait d'une moindre protection du vaccin contre ce sérotype.

Suite à l'émergence de la Covid-19 et à la mise en place de mesures barrières sur le territoire en 2020, une forte baisse de l'incidence est observée dans l'ensemble des classes d'âge, contrairement à l'année précédente où une tendance à la hausse avait été constatée chez les enfants de moins de 2 ans, ceux de 5-14 ans ainsi que chez les adultes de 65 ans et plus.

En 2021, une diminution du taux global d'incidence des infections invasives à pneumocoque est constatée (-9% par comparaison à l'année précédente), mais reste moins marquée qu'en 2020 et avec des disparités selon l'âge et les formes cliniques (Figure 1, Tableau 2). Cet indicateur augmentait à nouveau chez les enfants de moins de 2 ans (+8%) et ceux de 2 à 4 ans (+15%) tandis qu'il se stabilisait chez les 5-14 ans par comparaison à l'année 2020. Une augmentation du taux d'incidence des méningites était observée en 2021 chez les moins de 2 ans (+16%) à un niveau restant inférieur à celui de 2019. Chez les 5-14 ans cet indicateur était deux fois plus élevé en 2021 qu'en 2020, avec un niveau restant néanmoins peu élevé. Le taux d'incidence des méningites était stable ou en diminution dans les autres classes d'âge (Tableau 2). Le taux d'incidence des bactériémies était en augmentation chez les enfants de moins de 2 ans (+6%), ainsi que ceux de 2- 4 ans (+21%) tandis que cet indicateur diminuait dans les autres classes d'âge.

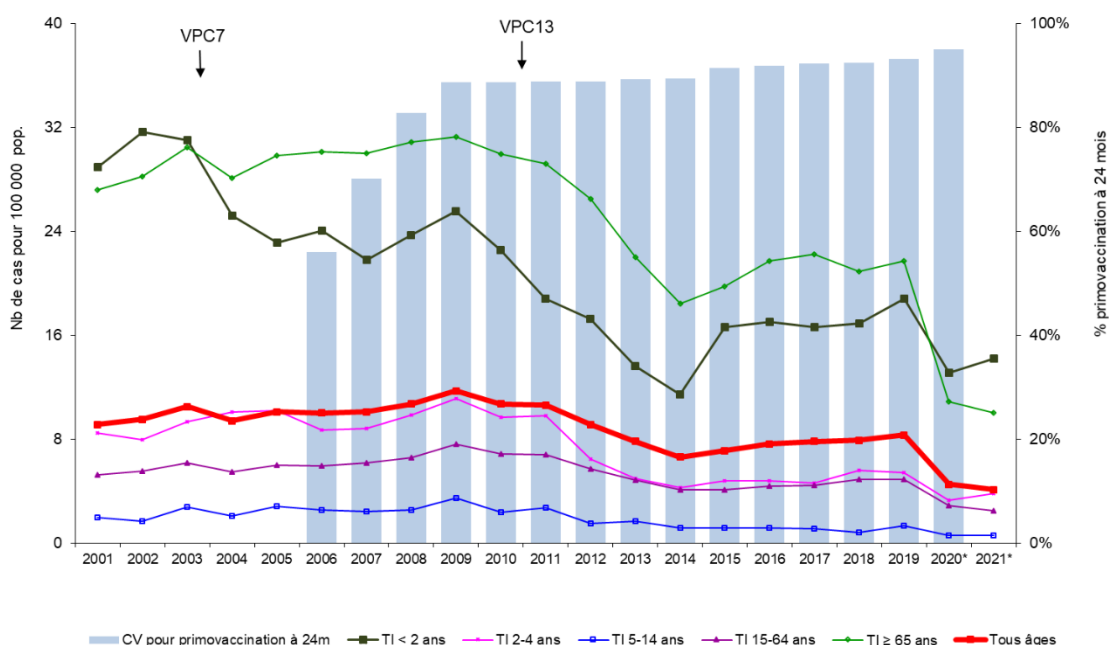


Figure 1 : Taux d'incidence des IIP selon l'âge et la couverture vaccinale chez les 24 mois entre 2001 et 2021. Source : Santé publique France, 2022 (3)

Tableau 2 - Évolution de l'incidence (pour 100 000 habitants) des infections invasives à pneumocoques en France métropolitaine, Epibac 1998-2021

Groupes d'âges (année)	Forme clinique	Nombre de cas déclarés par an					Taux d'incidence a (Nb de cas pour 100 000 habitants/ an)					Évolution de l'incidence %	
		Pré-VPC7	Pré-VPC13	Post-VPC13			Pré-VPC7	Pré-VPC13	Post-VPC13			2020 vs 2019	2021 vs 2020
		1998-2002	2008-2009	2019	2020	2021	1998-2002	2008-2009	2019	2020	2021		
< 2	Méningites	92	68	48	30	36	8,8	5,6	4,9	3,1	3,6	-37%*	16%
	Inf. bactériémiques	252	231	135	97	107	24,0	19,0	13,8	10,0	10,6	-28%*	6%
	Toutes < 2	344	299	183	127	143	32,7	24,6	18,7	13,1	14,2	-30%*	8%
2-4	Méningites	18	19	9	6	5	1,2	1,1	0,6	0,4	0,3	-33%*	-25%
	Inf. bactériémiques	109	167	74	45	55	7,1	9,4	4,8	2,9	3,5	-40%*	21%
	Toutes 2-4	127	186	83	51	60	8,2	10,5	5,3	3,3	3,8	-38%*	15%
5-14	Méningites	19	31	29	6	14	0,4	0,5	0,5	0,1	0,2	-80%*	100%
	Inf. bactériémiques	82	147	46	27	24	1,5	2,5	0,8	0,5	0,4	-38%*	-20%
	Toutes 5-14	101	178	75	33	38	1,9	3,0	1,3	0,6	0,6	-54%*	0%
Tous âges	Méningites	371	480	346	196	204	0,9	1,0	0,7	0,4	0,4	-43%*	0%
	Inf. bactériémiques	3 463	4 948	3 516	1 941	1 831	8,3	10,2	7,5	4,1	3,7	-45%*	-10%
	Toutes	3 834	5 429	3 862	2 137	2 035	9,1	11,2	8,3	4,5	4,1	-46%*	-9% ⁶

⁶ Incidence redressée pour la couverture des hôpitaux d'Epibac en France métropolitaine, sans redressement pour la sous notification des cas. Les cas diagnostiqués par PCR, recueillis depuis 2009, sont exclus de l'analyse * : Probabilité < 0,05, Test exact de Fischer pour la comparaison de l'incidence entre les deux périodes.

1.3.1.2. Par groupe de sérotypes

Les sérotypes les plus fréquemment isolés dans les IIP chez les enfants de moins de 15 ans en 2020 étaient les sérotypes 24F, 10A et 23B, non inclus dans les vaccins antipneumococciques. Ils représentent respectivement 16,24%, 10,26% et 10,26% des bactériémies et 11,76%, 13,73% et 5,88% des méningites (Tableau 3).

Les sérotypes 22F et 33F, correspondant aux sérotypes inclus dans le vaccin Vaxneuvance et non couvert par VPC-13 étaient responsables de respectivement 5,1% et 1,71 % des bactériémies et de 0% et 5,88% des méningites en 2020.

Par ailleurs, les sérotypes 8 (couvert par VPP23) et 15C (non vaccinal), étaient parmi les plus fréquemment isolés dans les IIP chez les enfants de moins de 2 ans en 2019 (respectivement 9,5 % et 5,1 %) mais ne représentaient respectivement que 4,1 % et 3,1 % des cas en 2020.

En 2021, 17,1% des infections invasives à pneumocoques étaient dues au sérotype 8 (vs 10,9% en 2020) et 10,8% au sérotype 3 (couvert par VPC13) (vs 8,6% en 2020) suivis par les sérotypes 10A (non inclus dans le VPC13) (5,1% vs 5,4% en 2020) et 19F (couvert par VPC13) (5,1% vs 3,9% en 2020). A contrario le sérotype non vaccinal 24F représentait seulement 4,8% des infections (vs 7,2% en 2020).

Tableau 3 : Répartition des sérotypes les plus fréquemment isolés dans les IIP chez les enfants de moins de 15 ans en 2019 et en 2020 en France

Sérotypes	3	8*	10A*	11A*	12F*	15A	15B/C*	19A	22F*	23A	23B	24F	33F*	35F
non vaccinaux		X	X	X	X	X	X			X	X	X		X
VPC 13	X							X						
Vaxneuvance	X							X	X				X	
Bactériémies (%)														
2020	4,27	2,56	10,26	4,27	6,84	4,27	3,42	5,13	5,13	2,56	10,26	16,24	1,71	1,71
2019	9,4	12,9	4,1	2,3	5,3	4,1	-	4,1	2,9	-	0,6	16,4	1,8	1,2
Méningites (%)														
2020	0	5,88	13,73	1,96	3,92	5,88	5,88	1,96	0	5,88	5,88	11,76	5,88	5,88
2019	2,6	4,4	9,7	3,5	3,5	7,9	-	1,8	4,4	-	9,7	13,2	5,3	2,6
* Sérotypes contenus dans VPP 23														

Légende : les chiffres en gras représentent les sérotypes additionnels inclus dans le vaccin Vaxneuvance

Si l'incidence des IIP a connu une baisse significative après l'introduction du vaccin VPC13 en 2010, une augmentation due à l'émergence de sérotypes non vaccinaux a été observée en 2019.

En 2020, le taux d'incidence des IIP a globalement baissé d'environ 50% tous âges confondus du fait de la mise en place de mesures barrières suite à l'émergence de la Covid-19. En 2020, les sérotypes les plus fréquemment responsables d'IIP chez l'enfant sont les sérotypes 24F, 10A et 23B non couverts par les vaccins. En 2021, cet indicateur augmentait à nouveau chez les enfants de moins de 2 ans et chez ceux de 2 à 4 ans tout en se maintenant à des niveaux inférieurs à ceux de 2019.

Les deux sérotypes supplémentaires couverts par le VPC15 par rapport au VPC13, à savoir les sérotypes 22F et 33F, étaient respectivement responsables en 2019 de 2,9% et 1,8% des bactériémies et de de 4,4% et 5,3% des méningites à pneumocoque survenues en France.

1.4. Couverture vaccinale

La couverture vaccinale chez les enfants de 24 mois ayant reçu trois doses de vaccin antipneumococcique a progressivement augmenté entre 2010 et 2019, elle était rapportée à 88,6% en 2010 et à 93,1% en 2019 (3) (Figure 1). Des disparités régionales de couverture vaccinale sont observées, allant de 57,1% [52,1-62,0] aux Antilles et Guyane à 88,6 [84,6-92,5] dans le Limousin chez les enfants de l'âge de 6 ans (ayant reçu au moins 3 doses) en 2013 (14).

2. Informations générales sur le vaccin

2.1. Caractéristiques du vaccin

2.1.1. Classification

Le vaccin Vaxneuvance est un vaccin pneumococcique polysidique conjugué à la protéine vectrice CRM 197 et adsorbé sur phosphate d'aluminium utilisé comme adjuvant. Ce vaccin conjugué contient les 15 sérotypes suivants : 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F et 33F.

Tableau 4 : Comparaison des caractéristiques des vaccins VPC 13 ET VPC 15

Vaccin	Prevenar 13 (VPC 13)	Vaxneuvance
Sérotypes	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F et 33F
Protéine vectrice	CRM197	CRM197
Adjuvant	Phosphate d'aluminium (0,125 mg)	Phosphate d'aluminium (0,125 mg)

2.1.2. Présentation et technique d'administration

Le vaccin Vaxneuvance se présente sous forme de suspension injectable en seringue préremplie (verre) de 0,5 ml.

Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire. Le site recommandé est la face antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons ou le muscle deltoïde dans la partie supérieure du bras chez les enfants.

Il n'existe pas de données disponibles sur l'administration par voie sous-cutanée ou intradermique.

2.1.3. Conservation

Vaxneuvance peut être conservé jusqu'à 30 mois au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et à ne pas congeler. La seringue préremplie doit être conservée dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Il doit être administré dès que possible après avoir été retiré du réfrigérateur. En cas d'excursions de température temporaires, les données de stabilité indiquent que Vaxneuvance est stable à des températures jusqu'à 25°C pendant 48 heures.

2.2. Autorisation de mise sur le marché

2.2.1. Indication

Vaxneuvance est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à moins de 18 ans.

Vaxneuvance est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention des infections invasives et des pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

2.2.2. Posologie et schéma vaccinal

Les schémas vaccinaux de Vaxneuvance chez l'enfant sont les suivants (1) :

Schéma vaccinal de routine chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à moins de 2 ans

- Primovaccination en deux doses suivies d'une dose de rappel

Le schéma de vaccination recommandé comprend 3 doses de Vaxneuvance, de 0,5 mL chacune. La première dose est administrée dès l'âge de 6 à 12 semaines et la deuxième dose 8 semaines plus tard. La troisième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois.

- Primovaccination en trois doses suivies d'une dose de rappel

Comme alternative, un schéma de vaccination comprenant 4 doses de Vaxneuvance, de 0,5 mL chacune, peut être utilisé. Cette primovaccination comprend 3 doses, la première dose étant administrée dès l'âge de 6 à 12 semaines, avec un intervalle de 4 à 8 semaines entre les doses de la primovaccination. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois et au moins 2 mois après la troisième dose.

- Prématurés (< 37 semaines de gestation)

Chez les prématurés, le schéma de vaccination recommandé comprend une primovaccination en trois doses de suivies d'une quatrième dose (rappel), de 0,5 mL chacune, comme pour la primovaccination en trois doses suivies d'une dose de rappel.

- Vaccination préalable par un autre vaccin pneumococcique conjugué

Les nourrissons et les enfants qui ont commencé le schéma de vaccination avec un autre vaccin pneumococcique conjugué peuvent passer à Vaxneuvance à tout moment du schéma.

Schéma vaccinal de rattrapage pour les enfants âgés de 7 mois à moins de 18 ans

Pour les enfants âgés de 7 mois à moins de 18 ans n'ayant jamais reçu un vaccin pneumococcique ou présentant un schéma vaccinal incomplet ou réalisé avec des vaccins pneumococciques conjugués contenant moins de valences, le schéma de rattrapage suivant doit être envisagé :

- Nourrissons âgés de 7 mois à moins de 12 mois

3 doses, de 0,5 mL chacune, les deux premières doses étant administrées avec un intervalle d'au moins 4 semaines. Une troisième dose (rappel) est recommandée après l'âge de 12 mois, séparée de la deuxième dose d'au moins 2 mois.

- Enfants âgés de 12 mois à moins de 2 ans

2 doses, de 0,5 mL chacune, avec un intervalle de 2 mois entre les doses.

- Enfants et adolescents âgés de 2 ans à 18 ans

1 dose (0,5 mL).

Si un vaccin pneumococcique conjugué a été préalablement administré, au moins 2 mois doivent s'écouler avant d'administrer Vaxneuvance.

2.2.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés ou à un vaccin contenant l'anatoxine diphtérique (1).

2.2.4. Co-administration

- Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à moins de 2 ans

Vaxneuvance peut être administré de manière concomitante avec chacun des antigènes vaccinaux suivants, sous forme de vaccins monovalents ou de vaccins combinés : diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite (sérotypes 1, 2 et 3), hépatite A, hépatite B, Haemophilus influenzae type b, rougeole, oreillons, rubéole, varicelle et rotavirus.

- Enfants et adolescents âgés de 2 ans à moins de 18 ans

Aucune donnée n'est disponible concernant la co-administration de Vaxneuvance avec d'autres vaccins.

3. Présentation des données disponibles

Depuis 2005, l'OMS préconise que le développement clinique de nouveaux vaccins conjugués pneumococciques repose sur des études d'immunogénicité de non-infériorité en comparaison à un vaccin autorisé et n'impliquent plus d'études d'efficacité clinique utilisant un placebo à titre de contrôle (15, 16).

L'OMS a défini des critères sérologiques de non-infériorité qui doivent être utilisés lors de l'analyse principale afin de comparer les sérotypes communs entre un nouveau vaccin et un comparateur homologué. Ces critères sont notamment les suivants : a) pourcentage de sujets dont le taux sérique d'anticorps IgG spécifiques des sérotypes pneumococciques est $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ et b) moyenne géométrique des rapports de concentration des IgG spécifiques des sérotypes pneumococciques. En outre, lors de l'analyse secondaire, l'OMS recommande, lors de la comparaison des titres d'anticorps opsonophagocytiques communs au nouveau vaccin et au comparateur homologué, de prendre en considération la moyenne géométrique des rapports des titres d'anticorps spécifiques du sérotype, de préférence à la précédente valeur seuil du titre fonctionnel ($\geq 1:8$).

3.1. Panorama des études réalisées

Le développement clinique de Vaxneuvance repose sur huit études menées dans différentes populations des nourrissons âgés de 2 mois (4 études), des enfants et adolescents âgés de 7 mois à 7 ans (1 étude) et des populations particulières (3 études). Ces études ont permis d'évaluer l'immunogénicité, la tolérance du vaccin Vaxneuvance ainsi que la co-administration avec d'autres vaccins pédiatriques et l'interchangeabilité avec le vaccin Prevenar 13.

- **Etude P025 – PNEU-PED-EU** : Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparant Vaxneuvance au Prevenar 13 chez 1 184 nourrissons naïfs de vaccination pneumococcique dont 68 prématurés, selon le schéma vaccinal à 3 doses en vigueur en France (2, 4, 11-15 mois, dose additionnelle à 3 mois chez le prématuré). Cette étude avait pour objectif d'évaluer la non-infériorité de l'immunogénicité de Vaxneuvance par rapport au Prevenar 13 pour les treize sérotypes communs, sa supériorité pour les deux sérotypes additionnels, sa tolérance et sa co-administration avec d'autres vaccins pédiatriques.
- **Etude P031 – PNEU-LINK** : Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparant Vaxneuvance à Prevenar 13 chez 2 409 nourrissons naïfs de vaccination pneumococcique selon un schéma à 4 doses (2, 4, 6, 12-15 mois). L'étude PNEU-LINK avait pour objectif d'étudier la tolérance de Vaxneuvance. Des données d'immunogénicité chez les participants prématurés de cette étude ont également été rapportées.
- **Etude P029 – PNEU-PED-US** : Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparant Vaxneuvance à Prevenar 13 chez 1 720 nourrissons naïfs de vaccination pneumococcique, selon le schéma vaccinal à 4 doses en vigueur aux Etats-Unis (2, 4, 6, 12-15 mois). L'objectif de cette étude était d'évaluer la tolérance, l'immunogénicité et la co-administration avec d'autres vaccins pédiatriques.
- **Etude P027 – PNEU-DIRECTION** : Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, évaluant la tolérance et l'immunogénicité de Vaxneuvance et Prevenar 13 selon le schéma vaccinal à 4 doses en vigueur aux Etats-Unis (2, 4, 6, 12-15 mois) chez 900 nourrissons naïfs de vaccination

pneumococcique. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'interchangeabilité des deux vaccins.

- **Etude P024 – PNEU-PLAN** : Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparant la tolérance et l'immunogénicité des vaccins Vaxneuvance et Prevenar 13 chez 606 participants âgés de 7 mois à 17 ans, naïfs de vaccination pneumococcique ou ayant reçu une vaccination partielle (protocole partiel de vaccination par VPC7, VPC10 ou VPC13 ou un protocole complet de vaccination par VPC7 ou VPC10).
- **Etude P023 – PNEU-SICKLE** : Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparant la tolérance et l'immunogénicité des vaccins Vaxneuvance et Prevenar 13 chez 104 enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de drépanocytose.
- **P030 – PNEU-WAY-PED** : Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparant la tolérance et l'immunogénicité des vaccins Vaxneuvance et Prevenar 13 chez 407 enfants âgés de 6 à 17 ans présentant une infection par le VIH selon un schéma vaccinal à une dose suivie d'une dose de Pneumovax 23 espacée de huit semaines.
- **Etude P022 – PNEU-STEM** : Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparant la tolérance et l'immunogénicité des vaccins Vaxneuvance et Prevenar 13 chez 277 enfants âgés de plus de 3 ans et adultes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.

Tableau 5 : Panorama des études menées dans le cadre du développement clinique de Vaxneuvance

Études	P025 – PNEU-PED-EU	P031– PNEU-LINK	P029–PNEU-PED-US	P027 – PNEU-DIRECTION	P024–PNEU-PLAN	P023 – PNEU-SICKLE	P030 – PNEU-WAY-PED	P022 – PNEU-STEM
Pays	9 pays : Allemagne, Australie, Belgique, Espagne, Estonie, Grèce, Pologne, République Tchèque et Russie	10 pays : Allemagne, Australie, Canada, États-Unis, Finlande, Israël, Malaisie, Pérou, Taiwan et Thaïlande	3 pays : États-Unis, Thaïlande et Turquie	3 pays : États-Unis, Thaïlande et Turquie	5 pays : Finlande, Malaisie, Pologne, Russie et Thaïlande	7 pays : Brésil, Colombie, États-Unis, Grèce, Italie, Panama et République Dominicaine	3 pays : Afrique du Sud, Thaïlande et Ukraine	10 pays : Australie, Belgique, Brésil, Canada, Colombie, France, Allemagne, Mexique, Suède et États-Unis
Phase (Type de données)	Phase III (Immunogénicité, tolérance, Co-administration)	Phase III (Tolérance et Immunogénicité)	Phase III (Immunogénicité, Tolérance et Co-administration)	Phase III (Immunogénicité, tolérance et Co-administration selon protocole mixte)	Phase III (Immunogénicité et tolérance)	Phase III (Tolérance et Immunogénicité)	Phase III (Tolérance et Immunogénicité)	Phase III (Tolérance et immunogénicité)
Population d'étude	1 184 nourrissons de 2 mois dont 68 prématurés, naïfs de vaccination pneumococcique, selon un ratio 1 : 1	2 409 nourrissons de 2 mois dont 99 prématurés, naïfs de vaccination pneumococcique, selon un ratio 5 :1 chez les nés à terme et 1 : 1 chez les prématurés	1 720 nourrissons dont 150 prématurés, naïfs de toute vaccination, selon un ratio 1 : 1	900 nourrissons de 2 mois dont 91 prématurés, naïfs de vaccination pneumococcique, selon un ratio 1 : 1 : 1 : 1 : 1	606 participants âgés de 7 mois à 17 ans naïfs de vaccination pneumococcique ou incomplètement vaccinés, selon un ratio 1 : 1	104 participants drépanocytaires âgés de 5 à 17 ans n'ayant pas reçu de vaccination pneumococcique dans les 3 années précédant l'étude, selon un ratio (2 : 1)	407 participants âgés de 6 à 17 ans infectés par le VIH, naïfs de vaccination pneumococcique ou incomplètement vaccinés ou n'ayant pas reçu de vaccination pneumococcique dans les 3 années précédant l'étude et naïfs de vaccination par Pneumovax ou n'ayant pas reçu de Pneumovax dans les 5 années précédant	277 Adultes (≥18 ans) et enfants (3 ans à 18 ans) ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, naïfs de vaccination pneumococcique, selon un ratio 1 : 1

Etudes	P025 – PNEU-PED-EU	P031– PNEU-LINK	P029–PNEU-PED-US	P027 – PNEU-DIRECTION	P024–PNEU-PLAN	P023 – PNEU-SICKLE	P030 – PNEU-WAY-PED	P022 – PNEU-STEM
							l'étude, selon un ratio 1 : 1	
Période d'inclusion	4 septembre 2019 – 5 août 2021	14 décembre 2018 – 9 avril 2021	19 juin 2019 – 24 mai 2021	18 octobre 2018 – 14 décembre 2020	25 juin 2019 – 9 décembre 2020	23 janvier 2019 – 8 juin 2020	5 novembre 2019 – 10 mai 2020	12 septembre 2018 – 4 novembre 2021
Schéma vaccinal	3 doses chez les nouveaux nés à terme (M2, M4, entre M11 et M15) et 4 doses chez les prématurés (M2, M3, M4, entre M11 et M15)	4 doses chez tous les nourrissons (M2, M4, M6 et entre M12 et M15)	4 doses selon le schéma aux US (M2, M4, M6 et entre M12 et M15)	Groupe 1 : 4 doses de Prevenar 13 Groupe 2 : 3 doses de Prevenar 13 puis 1 dose de Vaxneuvance Groupe 3 : 2 doses de Prevenar 13 puis 2 doses de Vaxneuvance Groupe 4 : 1 dose de Prevenar 13 puis 3 doses de Vaxneuvance Groupe 5 : 4 doses de Vaxneuvance (M2, M4, M6 et entre M12 et M15)	3 doses (à J1, S4 et S8) chez les participants de 7-11 mois, 2 doses (à J1 et S4) chez ceux de 12-23 mois 1 dose (à J1) chez ceux de 2-17 ans.	1 dose unique au jour 1 (J1)	1 dose unique au jour 1 puis Pneumovax 8 semaines après J1 (J1, S8)	3 doses (J1, J30, J60) + 1 dose de rapport soit avec même vaccin conjugué soit avec Pneumovax (M12 après greffe)
Bras contrôle	Prevenar 13	Prevenar 13	Prevenar 13	Prevenar 13	Prevenar 13	Prevenar 13	Prevenar 13	Prevenar 13

3.2. Données d'immunogénicité

3.2.1. Etude P025 – PNEU-PED-EU

3.2.1.1. Design et objectif de l'étude

Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée (1:1), contrôlée, en 2 groupes parallèles, multicentrique, en double aveugle, comparant Vaxneuvance à Prevenar 13 chez des nourrissons en bonne santé âgés d'environ 2 mois (de 42 à 90 jours inclus). La randomisation a été stratifiée sur l'âge gestationnel (≥ 37 ou < 37 semaines à la naissance). Le vaccin Vaxneuvance ou Prevenar 13 a été administré aux nouveaux nés selon le schéma vaccinal en vigueur en France : à 2, 4 puis entre 11-15 mois aux nouveaux nés à terme et à 2, 3, 4 puis entre 11-15 mois aux nouveau-nés prématurés.

L'objectif principal d'immunogénicité de l'étude était de démontrer la non-infériorité de Vaxneuvance par rapport à Prevenar 13 pour les 13 sérotypes communs et la supériorité pour les 2 sérotypes additionnels avec les critères suivants :

- 1) taux de réponse sérologique définit comme la proportion de participants avec une réponse sérologique $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ (immunoglobulines G (IgG) spécifiques), à J30 après la dernière dose reçue (Dose 3 pour les nourrissons nés à terme, Dose 4 pour les nouveau-nés prématurés).
- 2) concentration moyenne géométrique des IgG (CMG) à J30 après la dernière dose reçue.

3.2.1.2. Description de la population d'étude

Au total, 1 184 nourrissons ont été inclus et randomisés (591 dans le groupe Vaxneuvance et 593 dans le groupe Prevenar 13). Parmi les 591 nourrissons randomisés dans le groupe Vaxneuvance, 588 (99,5%) ont été vaccinés avec au moins 1 dose, 569 (96,3%) ont terminé l'étude et 22 (3,7%) ont interrompu l'étude. Parmi les 593 nourrissons randomisés dans le groupe Prevenar 13, 591 (99,7%) ont été vaccinés avec au moins 1 dose, 570 (96,1%) ont terminé l'étude et 23 (3,9%) ont interrompu l'étude.

L'âge médian des nourrissons était de 8 semaines (6 à 12 semaines), 51,8 % des participants étaient de sexe masculin, 48,2 % de sexe féminin. Les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les groupes d'intervention (Tableau 6).

Tableau 6. Etude P025 – PNEU-PED-EU – Caractéristiques démographiques des participants à l'inclusion

	Vaxneuvance (N=588)	Prevenar 13 (N=591)	Total (N=1 179)
Masculin, n (%)	305 (51,9)	306 (51,8)	611 (51,8)
Féminin, n (%)	283 (48,1)	285 (48,2)	568 (48,2)
Age moyen en semaines (ET)	8,4 (1,5)	8,5 (1,5)	8,5 (1,5)
Age médian en semaines (Min- Max)	8,0 (6-12)	9,0 (6-12)	8,0 (6-12)
Caucasien, n (%)	571 (97,1)	571 (96,6)	1 142 (96,9)
Asiatique, n (%)	4 (0,7)	5 (0,8)	9 (0,8)
Africain/Afro-américain, n (%)	4 (0,7)	3 (0,5)	7 (0,6)
Multiple, n (%)	5 (0,9)	7 (1,2)	12 (1,0)
Autre, n (%)	4 (0,7)	5 (0,8)	9 (0,8)

	Vaxneuvance (N=588)	Prevenar 13 (N=591)	Total (N=1 179)
Age gestationnel <37 semaines, n (%)	32 (5,4)	36 (6,1)	68 (5,8)
Age gestationnel ≥37 semaines, n (%)	556 (94,6)	555 (93,9)	1 111 (94,2)

3.2.1.3. Résultats d'immunogénicité

Taux de réponse sérologique par IgG spécifiques à J30 après la dernière dose

Le premier co-critère de jugement principal était le taux de réponse sérologique défini par la proportion de participants avec une réponse sérologique $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ (seuil OMS) à J30 après la dernière dose de vaccin reçue. La marge de non-infériorité était de -10% pour les 13 sérotypes communs et celle de supériorité était de +10% pour les deux sérotypes supplémentaires.

Les résultats montrent que la proportion de participants avec un taux d'anticorps $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ à J30 après la dernière dose dans le groupe Vaxneuvance varie entre 92,0% et 99,8% selon le sérotype et entre 83,8% à 100% dans le groupe Prevenar 13 (Tableau 7). Ces résultats démontrent la non-infériorité du vaccin Vaxneuvance comparativement au vaccin Prevenar 13 pour les 13 sérotypes communs aux deux vaccins en termes d'immunogénicité.

Concernant les deux sérotypes supplémentaires 22F et 33F, les taux de réponse sérologique atteignaient des valeurs supérieures à 99% dans le groupe Vaxneuvance contre des valeurs inférieures à 6% dans le groupe Prevenar 13 (Tableau 7). Ces résultats démontrent la supériorité en termes d'immunogénicité du vaccin Vaxneuvance comparativement au vaccin Prevenar 13 pour les deux sérotypes 22F et 33F.

Tableau 7. Etude P025 – PNEU-PED-EU - Taux de réponse sérologique pour les 15 sérotypes de Vaxneuvance, à J30 après la dernière dose

Sérogroupe	Vaxneuvance (N=539) *	Prevenar 13 (N=537) *	Différence entre les groupes % [IC95] ; p-value*
Taux de réponse sérologique des 13 sérotypes communs à Vaxneuvance et Prevenar 13, %			
1	96,7	99,4	-2,8 [-4,7 ; -1,3] ; p<0,001
3	92,0	83,8	8,2 [4,4 ; 12,2] ; p<0,001
4	95,7	97,9	-2,2 [-4,5 ; -0,1] ; p<0,001
5	99,1	100	-0,9 [-2,2 ; -0,2] ; p<0,001
6A	98,5	98,9	-0,4 [-1,9 ; 1,1] ; p<0,001
6B	97,4	99,1	-1,7 [-3,5 ; -0,1] ; p<0,001
7F	99,8	99,8	0,0 [-0,9 ; 0,9] ; p<0,001
9V	98,9	100	-1,1 [-2,4 ; -0,4] ; p<0,001
14	99,8	100	-0,2 [-1,0 ; 0,5] ; p<0,001
18C	98,9	99,3	-0,4 [-1,8 ; 0,9] ; p<0,001
19A	99,1	100	-0,9 [-2,2 ; -0,2] ; p<0,001
19F	99,6	100	-0,4 [-1,3 ; 0,3] ; p<0,001
23F	96,8	97,4	-0,5 [-2,7 ; 1,5] ; p<0,001

Taux de réponse sérologique des deux sérotypes supplémentaires contenus dans Vaxneuvance, %			
22F	99,6	5,8	93,8 [91,5 ; 95,6] ; p<0,001
33F	99,1	4,2	94,9 [92,7 ; 96,5] ; p<0,001

* Les nombres de participants évaluables pour chaque sérotype pouvait varier légèrement : 538-539 participants dans le groupe Vaxneuvance et 530-537 participants dans le groupe Prevenar 13

** Les p pour les analyses sur les 13 sérotypes communs aux 2 vaccins sont des p de non-infériorité alors que ceux pour les analyses sur les deux sérotypes supplémentaires contenus dans Vaxneuvance sont des p de supériorité.

Moyennes géométriques des titres d'IgG spécifiques à J30 après la dernière dose

Le deuxième co-critère de jugement principal était les moyennes géométriques des titres d'IgG spécifiques (MGT), à J30 après la dernière dose de vaccin. La marge de non-infériorité pour le ratio des MGT était définie à 0,5 pour les 13 sérotypes communs et celle de supériorité de 2 pour les deux sérotypes additionnels.

Les ratios des MGT pour les 13 sérotypes communs aux deux vaccins variaient de 0,62 à 1,28 avec une borne inférieure des IC95% systématiquement supérieure à 0,5 démontrant la non-infériorité de Vaxneuvance par rapport à Prevenar 13 (Tableau 8).

Concernant les deux sérotypes supplémentaires 22F et 33F, la supériorité de Vaxneuvance par rapport à Prevenar 13 a également été démontrée avec des ratios de MGT à 71,79 [65,16 ; 79,10] et 46,58 [42,19 ; 51,42] pour les sérotypes 22F et 33F respectivement (Tableau 8).

Tableau 8. Etude P025 – PNEU-PED-EU - MGT pour les 15 sérotypes de Vaxneuvance, à J30 après la dernière dose ; Population PP

Sérogroupe	Vaxneuvance (N=539) *	Prevenar 13 (N=537) *	Ratio des MGT [IC95] ; p**
MGT des 13 sérotypes communs à Vaxneuvance et Prevenar 13			
1	1,29	2,08	0,62 [0,57 ; 0,68] ; p<0,001
3	0,84	0,66	1,28 [1,17 ; 1,39] ; p<0,001
4	1,29	1,73	0,75 [0,68 ; 0,82] ; p<0,001
5	1,97	3,06	0,64 [0,59 ; 0,70] ; p<0,001
6A	3,10	4,57	0,68 [0,61 ; 0,76] ; p<0,001
6B	4,17	4,37	0,95 [0,85 ; 1,07] ; p<0,001
7F	3,09	3,93	0,79 [0,72 ; 0,85] ; p<0,001
9V	2,14	2,99	0,72 [0,66 ; 0,78] ; p<0,001
14	5,26	7,04	0,75 [0,67 ; 0,83] ; p<0,001
18C	1,94	2,22	0,88 [0,80 ; 0,95] ; p<0,001
19A	4,68	5,65	0,83 [0,75 ; 0,91] ; p<0,001
19F	4,09	4,63	0,88 [0,80 ; 0,97] ; p<0,001
23F	1,52	1,75	0,87 [0,79 ; 0,97] ; p<0,001
MGT des deux sérotypes supplémentaires contenus dans Vaxneuvance			
22F	5,98	0,08	71,79 [65,16 ; 79,10] ; p<0,001
33F	3,41	0,07	46,58 [42,19 ; 51,42] ; p<0,001

* Les nombres de participants évaluable pour chaque sérotype pouvait varier légèrement : 538-539 participants dans le groupe Vaxneuvance et 530-537 participants dans le groupe Prevenar 13

** Les p pour les analyses sur les 13 sérotypes communs aux 2 vaccins sont des p de non-infériorité alors que ceux pour les analyses sur les deux sérotypes supplémentaires contenus dans Vaxneuvance sont des p de supériorité.

Critères de jugement secondaires

Proportion de participants avec une réponse sérologique et MGT à J30 post primovaccination pour les 15 sérotypes couverts par Vaxneuvance

Des analyses complémentaires ont été réalisées à J30 après la primovaccination (deuxième dose chez les sujets non prématurés et la troisième dose chez les sujets prématurés).

Les taux de réponse sérologique et des MGT dans le groupe Vaxneuvance étaient non inférieurs comparativement à Prevenar 13 pour la plupart des sérotypes communs aux deux vaccins, excepté pour le sérotype 6A (Tableau 9).

Pour les deux sérotypes supplémentaires, la supériorité de Vaxneuvance par rapport à Prevenar 13 a été observée en termes de taux de réponse sérologique et de MGT (Tableau 9).

Tableau 9. Etude P025 – PNEU-PED-EU – Taux de réponse sérologique et MGT pour les 15 sérotypes de Vaxneuvance, à J30 PPS

Sérogroupe	Résultats sur les taux de réponse sérologique			Résultats sur les MGT		
	Vaxneuvance (N=522) %	Prevenar 13 (N=500) * %	Différence entre les groupes % [IC95]	Vaxneuvance (N=522)	Prevenar 13 (N=500) *	Ratio des MGT [IC95]
13 sérotypes communs à Vaxneuvance et Prevenar 13						
1	95,4	97,4	-2,0 [-4,4 ; 0,3]	1,30	1,62	0,80 [0,73 ; 0,88]
3	93,5	67,8	25,7 [21,1 ; 30,3]	0,88	0,48	1,85 [1,70 ; 2,02]
4	93,9	96,8	-2,9 [-5,7 ; -0,3]	1,41	1,30	1,08 [0,98 ; 1,19]
5	84,5	88,4	-3,9 [-8,1 ; 0,3]	0,89	1,06	0,84 [0,74 ; 0,94]
6A	73,2	92,6	-19,4 [-23,9 ; -15,0]	0,64	1,42	0,45 [0,40 ; 0,52]
6B	57,3	52,7	4,6 [-1,5 ; 10,7]	0,43	0,36	1,18 [1,00 ; 1,41]
7F	97,9	99,0	-1,1 [-2,9 ; 0,5]	2,04	2,46	0,83 [0,76 ; 0,91]
9V	88,7	95,4	-6,7 [-10,1 ; -3,5]	1,23	1,43	0,86 [0,77 ; 0,96]
14	96,9	97,4	-0,5 [-2,6 ; 1,7]	3,87	5,14	0,75 [0,66 ; 0,86]
18C	92,3	93,0	-0,7 [-3,9 ; 2,6]	1,17	1,37	0,85 [0,77 ; 0,95]
19A	96,2	97,4	-1,2 [-3,5 ; 1,0]	1,71	2,20	0,78 [0,70 ; 0,87]
19F	98,9	99,4	-0,5 [-2,0 ; 0,7]	2,63	3,40	0,77 [0,70 ; 0,85]
23F	78,5	71,9	6,6 [1,3 ; 11,9]	0,76	0,62	1,22 [1,07 ; 1,40]
deux sérotypes supplémentaires contenus dans Vaxneuvance						
22F	95,6	5,2	90,4 [87,4 ; 92,7]	2,76	0,05	57,69 [51,20 ; 65,00]
33F	48,7	2,8	45,9 [41,3 ; 50,3]	0,31	0,05	6,24 [5,46 ; 7,14]

*Le nombre de participants évaluable pour chaque sérotype pouvait varier légèrement : 499-500

Taux de réponse sérologique de l'activité opsono-phagocytaire (OPA) et moyennes géométriques des titres de l'activité opsono-phagocytaire (MGT OPA) pour les 15 sérotypes couverts par Vaxneuvance

La production d'anticorps fonctionnels présentant une activité opsono-phagocytaire a été évaluée dans une sous-population (20% de la population totale pour lesquels le volume de l'échantillon sanguin était suffisant à J30 PPS pour la recherche de l'activité opsono-phagocytaire des anticorps) à J30 après la dernière dose.

Pour les 13 sérotypes communs, les résultats montrent des taux de réponse OPA élevés et proches dans les deux groupes. Concernant les MGT OPA, les résultats montrent des réponses plus élevées dans le groupe Prevenar 13 pour la majorité des sérotypes communs aux deux vaccins (Tableau 10).

Pour les deux sérotypes supplémentaires inclus dans le vaccin Vaxneuvance, le taux de réponse OPA était plus élevé dans le groupe Vaxneuvance sur le sérotype 22F et comparable dans les deux groupes pour le sérotype 33F. Les MGT OPA étaient plus élevées dans le groupe Vaxneuvance (Tableau 10).

Tableau 10. Etude P025 – PNEU-PED-EU – Taux de réponse sérologique OPA et MGT OPA pour les 15 sérotypes de Vaxneuvance, à J30 après la dernière dose ; Population PP

Sérogroupe	Taux de réponse sérologique OPA			MGT OPA	
	Seuil de réponse	Vaxneuvance (N=102) %	Prevenar 13 (N=108) %	Vaxneuvance (N=102)	Prevenar 13 (N=108)
13 sérotypes communs à Vaxneuvance et Prevenar 13					
1	≥1:9	95,0	98,1	136,8	164,6
3	≥1:19	100	98,1	321,5	303,0
4	≥1:34	100	100	2 231,7	3 206,4
5	≥1:27	100	100	791,6	947,9
6A	≥1:232	99,0	100	3 274,9	5 387,2
6B	≥1:40	100	100	2 439,9	3 182,4
7F	≥1:61	100	100	6 300,9	10 071,4
9V	≥1:151	97,9	100	1 904,4	2 616,6
14	≥1:62	100	99,0	2 633,8	2 582,1
18C	≥1:115	100	100	1 968,6	2 091,8
19A	≥1:31	100	100	2 995,6	4 254,3
19F	≥1:113	100	99,0	1 793,9	2 012,3
23F	≥1:55	100	100	4 517,8	7 987,6
deux sérotypes supplémentaires contenus dans Vaxneuvance					
22F	≥1:15	99,0	28,1	2 405,2	24,5
33F	≥1:20	100	98,0	14268,4	1875,6

*Les nombres de participants évaluable pour chaque sérotype pouvait varier légèrement : 94-102 participants dans le groupe Vaxneuvance et 95-108 participants dans le groupe Prevenar 13

Au total, l'étude P025 PNEU-PED-EU a permis de comparer Vaxneuvance à Prevenar 13 chez des nourrissons âgés de 2 mois selon le schéma vaccinal en vigueur en France. Les résultats de cette étude ont permis de démontrer :

- La non-infériorité de Vaxneuvance par rapport à Prevenar 13 pour les 13 sérotypes communs en termes de taux de réponse sérologique (défini par la proportion de participants ayant un taux d'anticorps $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$) et sa supériorité pour les deux sérotypes additionnels 22F et 33F, à J30 après la dernière dose reçue.
- La non-infériorité de Vaxneuvance par rapport à Prevenar 13 pour leurs 13 sérotypes communs en termes de moyennes géométriques des titres d'anticorps et sa supériorité pour les deux sérotypes additionnels 22F et 33F, à J30 après la dernière dose reçue
- Des taux de réponse OPA élevés et proches dans les deux groupes pour les 13 sérotypes communs à J30 après la dernière dose

3.2.2. Etude P031– PNEU-LINK

3.2.2.1. Design et objectif de l'étude

Il s'agit d'un essai de phase III, randomisé, multicentrique, en double aveugle, contrôlé, stratifié sur l'âge gestationnel, comparant Vaxneuvance à Prevenar 13 chez des nourrissons en bonne santé, âgés de 2 mois (de 42 à 90 jours inclus). Dans la strate des nouveaux nés à terme, les participants étaient répartis dans les 2 bras de l'étude selon un ratio 5:1. Dans la strate des prématurés, ils étaient répartis selon un ratio 1:1. Les vaccins Vaxneuvance ou Prevenar 13 étaient administrés selon un schéma vaccinal à 4 doses (2, 4 et 6 mois puis entre 12 et 15 mois) chez tous les nourrissons.

Cette étude a été mise en place avec comme objectif principal d'évaluer la tolérance de Vaxneuvance, L'étude PNEU-LINK contenait une sous-étude d'immunogénicité menée spécifiquement chez les participants prématurés avec pour objectif de :

- 1) Evaluer les concentrations moyennes géométriques des IgG à J30 après la 3^e dose, avant la 4^e dose et à J30 après la 4^e dose dans chaque groupe de vaccination pour les 15 sérotypes.
- 2) Evaluer les taux de réponse sérologique (proportion de participants avec une réponse sérologique $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$) à J30 après la 3^e dose dans chaque groupe de vaccination pour les 15 sérotypes.

3.2.2.2. Description de la population d'étude

2 409 participants ont été inclus et randomisés dans l'étude dont 1 972 dans le groupe Vaxneuvance et 437 dans le groupe Prevenar 13. Parmi les 1 972 participants randomisés dans le groupe Vaxneuvance, 1 967 (99,7%) ont reçu au moins 1 dose de Vaxneuvance, 1 847 (93,7 %) ont terminé l'étude et 125 (6,3 %) ont abandonné l'étude. Parmi les 437 participants randomisés dans le groupe Prevenar 13, 436 (99,8 %) ont reçu au moins 1 dose de Prevenar 13, 400 (91,5 %) ont terminé l'étude et 37 (8,5 %) ont abandonné l'étude.

Parmi les participants vaccinés (n = 2 403), l'âge médian était de 9 semaines (6 à 12 semaines), 1 232 (51,3 %) étaient de sexe masculin et 1 171 (48,7 %) de sexe féminin.

La sous population de prématurés représentait environ 4 % (n=99) des participants. L'âge gestationnel médian était de 36 semaines (32 à 37 semaines), l'âge médian à l'inclusion était de 8,7 semaines (6 à 12 semaines), 67 (67,7%) étaient de sexe masculin et 32 (32,3%) de sexe féminin.

Les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les deux groupes.

3.2.2.3. Résultats d'immunogénicité

MGT pour les 15 sérotypes contenus dans Vaxneuvance, à J30 après la 3ème et la 4ème dose

Pour les 13 sérotypes communs, les MGT d'IgG étaient comparables entre les deux groupes d'intervention à J30 après les 3^e et 4^e doses pour la plupart des 13 sérotypes à l'exception des sérotypes 6A et 19A à J30 après la 3^e dose pour lesquels une réponse plus faible était observée dans le groupe Vaxneuvance (Tableau 11).

Concernant les deux sérotypes additionnels à Vaxneuvance (sérotypes 22F et 33F), les MGT d'IgG étaient plus élevées dans le groupe Vaxneuvance que dans le groupe Prevenar 13.

Tableau 11. Etude P031 – PNEU-LINK - MGT pour les 15 sérotypes de Vaxneuvance, à J30 après la 3ème et 4ème dose ; Population PP

Séro-groupe	J30 après la 3ème dose de vaccin		J30 après la 4ème dose de vaccin	
	Vaxneuvance (N=38)	Prevenar 13 (N=35)	Vaxneuvance (N=34)	Prevenar 13 (N=39)
MGT [IC95] des 13 sérotypes communs à Vaxneuvance et Prevenar 13				
1	1,15 [0,88 ; 1,52]	1,61 [1,25 ; 2,09]	1,56 [1,19 ; 2,06]	1,96 [1,54 ; 2,50]
3	0,86 [0,65 ; 1,13]	0,58 [0,45 ; 0,76]	1,04 [0,80 ; 1,36]	0,79 [0,60 ; 1,06]
4	1,41 [1,01 ; 1,99]	1,27 [0,96 ; 1,68]	1,55 [1,11 ; 2,16]	1,61 [1,21 ; 2,15]
5	1,48 [1,04 ; 2,10]	1,66 [1,09 ; 2,53]	3,30 [2,34 ; 4,65]	3,60 [2,53 ; 5,13]
6A	1,37 [0,95 ; 1,96]	3,19 [2,31 ; 4,43]	4,18 [3,17 ; 5,49]	6,38 [4,69 ; 8,68]
6B	1,69 [1,15 ; 2,48]	2,53 [1,64 ; 3,89]	6,62 [5,24 ; 8,37]	6,75 [4,43 ; 10,28]
7F	1,95 [1,46 ; 2,62]	2,92 [2,21 ; 3,87]	4,01 [2,98 ; 5,40]	5,10 [3,76 ; 6,90]
9V	1,47 [1,08 ; 2,00]	1,50 [1,07 ; 2,12]	3,10 [2,36 ; 4,08]	3,09 [2,31 ; 4,12]
14	4,38 [3,18 ; 6,03]	6,52 [4,35 ; 9,77]	5,40 [3,89 ; 7,49]	7,15 [5,33 ; 9,61]
18C	1,46 [1,08 ; 1,96]	1,54 [1,16 ; 2,04]	3,21 [2,32 ; 4,45]	2,77 [1,99 ; 3,85]
19A	1,63 [1,25 ; 2,13]	3,00 [2,18 ; 4,11]	4,96 [3,85 ; 6,39]	6,47 [4,46 ; 9,40]
19F	2,03 [1,53 ; 2,68]	2,78 [2,17 ; 3,58]	4,48 [3,51 ; 5,73]	4,83 [3,66 ; 6,38]
23F	1,17 [0,81 ; 1,70]	1,18 [0,82 ; 1,68]	2,38 [1,76 ; 3,20]	3,04 [2,16 ; 4,27]
MGT [IC95] des deux sérotypes supplémentaires contenus dans Vaxneuvance				
22F	4,33 [3,18 ; 5,90]	0,05 [0,03 ; 0,07]	9,83 [7,47 ; 12,92]	0,08 [0,07 ; 0,11]
33F	1,58 [0,93 ; 2,69]	0,05 [0,04 ; 0,08]	5,46 [4,29 ; 6,96]	0,10 [0,07 ; 0,13]

Proportion de participants avec une réponse sérologique à J30 après la 3ème dose de vaccin

Pour chacun des 15 sérotypes, des taux de réponse élevés sont rapportés dans le groupe Vaxneuvance (plus de 86 % ont atteint la valeur seuil d'IgG de $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$) à J30 après la dose 3 (Tableau 12).

Pour les 13 sérotypes communs, les taux de réponse sérologique étaient comparables entre les deux groupes. Pour les deux sérotypes additionnels à Vaxneuvance (22F et 33F), les taux de réponse sérologiques étaient plus élevés dans le groupe Vaxneuvance comparativement au groupe Prevenar 13 à J30 après la dose 3.

Tableau 12. Etude P031 – PNEU-LINK - Taux de réponse sérologique pour les 15 sérotypes de Vaxneuvance, à J30 après la 3ème dose ; Population PP

J30 après la 3ème dose de vaccin		
Sérogroupe	Vaxneuvance (N=38)	Prevenar 13 (N=35)
Taux de réponse sérologique % [IC95] des 13 sérotypes communs à Vaxneuvance et Prevenar 13		
1	97,4 [86,2 ; 99,9]	97,1 [85,1 ; 99,9]
3	89,5 [75,2 ; 97,1]	74,3 [56,7 ; 87,5]
4	94,7 [82,3 ; 99,4]	97,1 [85,1 ; 99,9]
5	97,4 [86,2 ; 99,9]	88,6 [73,3 ; 96,8]
6A	97,4 [86,2 ; 99,9]	97,1 [85,1 ; 99,9]
6B	92,1 [78,6 ; 98,3]	94,3 [80,8 ; 99,3]
7F	97,4 [86,2 ; 99,9]	100 [90,0 ; 100,0]
9V	97,4 [86,2 ; 99,9]	94,3 [80,8 ; 99,3]
14	100 [90,7 ; 100,0]	97,1 [85,1 ; 99,9]
18C	97,4 [86,2 ; 99,9]	94,3 [80,8 ; 99,3]
19A	94,7 [82,3 ; 99,4]	97,1 [85,1 ; 99,9]
19F	97,4 [86,2 ; 99,9]	100 [90,0 ; 100,0]
23F	89,5 [75,2 ; 97,1]	94,3 [80,8 ; 99,3]
Taux de réponse sérologique % [IC95] des deux sérotypes supplémentaires contenus dans Vaxneuvance		
22F	97,4 [86,2 ; 99,9]	2,9 [0,1 ; 14,9]
33F	86,8 [71,9 ; 95,6]	2,9 [0,1 ; 14,9]

L'étude P031-PNEU-LINK contenait une sous-étude d'immunogénicité menée spécifiquement chez les participants prématurés à J30 après les 3e et 4e doses. Les données d'immunogénicité rapportés chez 99 participants ont permis de montrer que :

- Les MGT d'IgG pour les 13 sérotypes communs aux deux vaccins étaient comparables dans les deux groupes sauf pour les sérotypes 6A et 19A pour lesquels une réponse plus faible était observée dans le groupe Vaxneuvance à J30 après la 3^{ème} dose. Pour les deux sérotypes additionnels, les MGT d'IgG étaient plus élevées dans le groupe Vaxneuvance.
- Les taux de réponse sérologique (défini par la proportion de participants ayant un taux d'anticorps $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$) à J30 après la 3e dose étaient comparables dans les deux groupes pour les 13 sérotypes communs et plus élevés dans le groupe Vaxneuvance pour les deux sérotypes additionnels.

3.2.3. Etude P029–PNEU-PED-US

3.2.3.1. Design et objectif de l'étude

Il s'agissait d'une étude essai de phase III, randomisée, en bras parallèles, multicentrique, en double aveugle, contrôlée, chez des nourrissons en bonne santé âgés de 2 mois (42 à 90 jours). Les vaccins Vaxneuvance ou Prevenar 13 étaient administrés selon le schéma vaccinal en vigueur aux Etats-Unis (2, 4, 6 puis entre 12 et 15 mois). Les objectifs principaux d'immunogénicité étaient de démontrer la non-infériorité de Vaxneuvance par rapport à Prevenar 13 avec les critères suivants :

- taux de réponse sérologique (proportion de participants ayant un taux d'anticorps $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$) pour l'ensemble des 13 sérotypes communs à J30 après la troisième dose. Et pour les deux sérotypes additionnels inclus dans le vaccin Vaxneuvance, comparaison des taux de réponse sérologique au taux de réponse le plus bas observé parmi les 13 sérotypes de Prevenar 13 excepté le sérotype 3. La marge de non-infériorité était fixée à -10%.
- concentrations moyennes géométriques d'IgG (MGT) pour l'ensemble des 13 sérotypes à J30 après la troisième dose. Et pour les deux sérotypes additionnels inclus dans le vaccin Vaxneuvance, comparaison des MGT à la MGT la plus basse observée parmi les 13 sérotypes de Prevenar 13 excepté le sérotype 3. La marge de non-infériorité était fixée à 0,5 pour le ratio entre les MGT.
- MGT pour l'ensemble des 13 sérotypes à J30 après la quatrième dose. Et pour les deux sérotypes additionnels inclus dans le vaccin Vaxneuvance, les MGT étaient comparées à la MGT la plus basse observée parmi les 13 sérotypes de Prevenar 13 excepté le sérotype 3. La marge de non-infériorité était fixée à 0,5.

3.2.3.2. Description de la population d'étude

Au total, 1 720 nourrissons ont été inclus et randomisés dans l'étude. Dans le groupe Vaxneuvance, 860 participants ont été randomisés, 858 (99,8%) ont été vaccinés avec au moins 1 dose, 758 (88,1%) ont terminé l'étude et 102 (11,9%) ont abandonné l'étude.

Dans le groupe Prevenar 13, 860 participants ont été randomisés, 856 (99,5 %) ont été vaccinés avec au moins une dose, 734 (85,3 %) ont terminé l'étude et 126 (14,7 %) ont abandonné l'étude.

Parmi les participants vaccinés (n = 1 714), l'âge médian global était de 8 semaines (6 à 12 semaines), 890 (51,9 %) étaient de sexe masculin et 824 (48,1 %) de sexe féminin, 150 (8,8 %) avaient un âge gestationnel <37 semaines et 1 564 (91,2 %) ≥ 37 semaines.

Les caractéristiques socio-démographiques étaient comparables entre les deux groupes.

3.2.3.3. Résultats d'immunogénicité

Taux de réponse sérologique post troisième dose

Les taux de réponse sérologique à J30 après la troisième dose étaient élevés dans les deux groupes de traitement, ils étaient compris entre 88,6% et 99,0% dans le groupe Vaxneuvance et entre 79,2% et 100% dans le groupe Prevenar 13 (Tableau 13). La différence la plus importante concernait le sérotype 3 où le taux de réponse sérologique atteignait 94,7% dans le groupe Vaxneuvance contre 79,2% dans le groupe Prevenar 13.

Les deux sérotypes additionnels inclus dans le vaccin Vaxneuvance ont été comparés au sérotype 23F (qui avait le taux de réponse le plus faible des 13 sérotypes de Prevenar 13 à l'exclusion du

sérotype 3), les taux de réponse étaient de 98,6% et 87,3% (sérotypes 22F et 33F respectivement) dans le groupe Vaxneuvance contre 91,3% dans le bras Prevenar 13.

La non-infériorité de Vaxneuvance par rapport à Prevenar 13 a ainsi été démontrée pour les 15 sérotypes contenus dans Vaxneuvance.

Tableau 13 : proportion de participants avec des taux d'IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ pour les sérotypes inclus dans les vaccins Vaxneuvance et Prevenar 13

Sérogroupe	J30 après la 3ème dose de vaccin			
	Vaxneuvance (N=858)	Prevenar 13 (N=856)	Différence	
			Ecart (IC95%)	P-value
Taux de réponse sérologique % [IC95] des 13 sérotypes communs à Vaxneuvance et Prevenar 13				
1	95,7 (672/702)	99,1 (659/665)	-3,4 (-5,2 ; -1,8)	<0,001
3	94,7 (662/699)	79,2 (524/662)	15,6 (12,1 ; 19,2)	<0,001
4	96,4 (674/699)	98,6 (654/663)	-2,2 (-4,0 ; -0,6)	<0,001
5	95,3 (669/702)	97,4 (647/664)	-2,1 (-4,2 ; -0,2)	<0,001
6A	93,7 (658/702)	98,6 (654/663)	-4,9 (-7,1 ; -3,0)	<0,001
6B	88,6(619/699)	92,0 (609/662)	-3,4 (-6,6 ; -0,3)	<0,001
7F	99,0 (694/701)	99,8 (664/665)	-0,8 (-1,9 ; -0,1)	<0,001
9V	97,1(680/700)	98,2 (649/661)	-1,0 (-2,8 ; 0,6)	<0,001
14	97,9 (685/700)	97,9 (647/661)	-0,0 (-1,6 ; 1,6)	<0,001
18C	97,4 (682/700)	98,3 (651/662)	-0,9 (-2,6 ; 0,7)	<0,001
19A	97,9 (687/702)	99,7 (663/665)	-1,8 (-3,2 ; -0,8)	<0,001
19F	99,0 (693/700)	100,0 (663/663)	-1,0 (-2,1 ; -0,4)	<0,001
23F	91,5 (639/698)	91,8 (607/661)	-0,3 (-3,2 ; 2,7)	<0,001
Taux de réponse sérologique % [IC95] des deux sérotypes supplémentaires contenus dans Vaxneuvance				
22F (Vaxneuvance) 23F (Prévenar 13)	98,6 (691/701)	91,8 (607/661)	6,7 (4,6 ; 9,2)	<0,001
33F (Vaxneuvance) 23F (Prévenar 13)	87,3 (613/702)	91,8 (607/661)	-4,5 (-7,8, -1,3)	<0,001

Concentrations moyennes géométriques post troisième et quatrième dose

Concernant les MGT, la non-infériorité de Vaxneuvance a été démontrée pour 12 des 13 sérotypes communs excepté le sérotype 6A pour lequel la réponse était moins élevée dans le groupe Vaxneuvance. La non-infériorité des deux sérotypes additionnels (comparés au sérotype 4 qui avait la MGT d'IgG la plus faible à l'exclusion du sérotype 3) a également été démontrée (Tableau 14).

Tableau 14 : MGT des IgG à J30 post 3^{ème} dose pour les vaccins Vaxneuvance et Prevenar 13

Séro-groupe	Vaxneuvance (N=858)		Prevenar 13 (N=856)		Ratio des MGC (Vaxneuvance/Prevenar 13)	
	N	MGC	N	GMC	Ratio (IC95%)	P-Value
13 sérotypes communs à Vaxneuvance et Prevenar 13						
1	702	1,21	665	1,89	0,64 (0,59 ; 0,69)	<0,001
3	699	1,08	662	0,62	1,73 (1,61 ; 1,87)	<0,001
4	699	1,29	663	1,35	0,95 (0,88 ; 1,03)	<0,001
5	702	1,63	664	2,25	0,72 (0,66 ; 0,80)	<0,001
6A	702	1,55	663	2,95	0,52 (0,48 ; 0,58)	0,167
6B	699	1,60	662	1,97	0,81 (0,71 ; 0,93)	<0,001
7F	701	2,48	665	3,23	0,77 (0,71 ; 0,83)	<0,001
9V	700	1,73	661	1,89	0,91 (0,84 ; 1,00)	<0,001
14	700	4,78	661	6,80	0,70 (0,63 ; 0,78)	<0,001
18C	700	1,53	662	2,00	0,76 (0,70 ; 0,83)	<0,001
19A	702	1,63	665	2,29	0,71 (0,65 ; 0,77)	<0,001
19F	700	2,01	663	2,72	0,74 (0,69 ; 0,79)	<0,001
23F	698	1,31	661	1,47	0,89 (0,80 ; 0,99)	<0,001
deux sérotypes supplémentaires contenus dans Vaxneuvance						
22F (Vaxneuvance) 4 (Prevenar 13)	701	4,91	663	1,35	3,64 (3,33 ; 3,98)	<0,001
33F (Vaxneuvance) 4 (Prevenar 13)	702	1,67	663	1,35	1,24 (1,10 ; 1,39)	<0,001

Les résultats d'immunogénicité post quatrième dose montrent la non-infériorité de Vaxneuvance en termes de MGT pour les 13 sérotypes communs et les deux sérotypes additionnels (comparés au sérotype 4 qui avait la MGT la plus faible des 13 sérotypes de Prevenar 13, à l'exclusion du sérotype 3). Les résultats sont rapportés dans le Tableau 15.

Tableau 15 : MGT des IgG à J30 post 4^{ème} dose pour les vaccins Vaxneuvance et Prevenar 13

Séro-groupe	Vaxneuvance (N=858)		Prevenar 13 (N=856)		Ratio des MGC (Vaxneuvance/Prevenar 13)	
	N	MGC	N	GMC	Ratio (IC95%)	P-Value
13 sérotypes communs à Vaxneuvance et Prevenar 13						
1	715	1,35	685	2,03	0,66 (0,62-0,72)	<0,001
3	712	0,96	686	0,71	1,35 (1,25-1,46)	<0,001
4	713	1,23	682	1,60	0,77 (0,71-0,84)	<0,001
5	713	2,49	682	3,95	0,63 (0,58-0,69)	<0,001

Séro-groupe	Vaxneuvance (N=858)		Prevenar 13 (N=856)		Ratio des MGC (Vaxneuvance/Prevenar 13)	
	N	MGC	N	GMC	Ratio (IC95%)	P-Value
13 sérotypes communs à Vaxneuvance et Prevenar 13						
6A	713	3,70	682	6,21	0,60 (0,54-0,65)	<0,001
6B	712	4,76	682	6,43	0,74 (0,67-0,81)	<0,001
7F	714	3,42	686	4,85	0,70 (0,65-0,77)	<0,001
9V	716	2,40	686	3,29	0,73 (0,67-0,80)	<0,001
14	716	5,61	685	6,95	0,81 (0,73-0,89)	<0,001
18C	713	2,62	684	3,08	0,85 (0,78-0,93)	<0,001
19A	715	4,10	685	5,53	0,74 (0,68-0,80)	<0,001
19F	715	3,55	685	4,47	0,79 (0,74-0,86)	<0,001
23F	713	2,04	683	3,32	0,61 (0,56-0,68)	<0,001
deux sérotypes supplémentaires contenus dans Vaxneuvance						
22F (Vaxneuvance) 4 (Prevenar 13)	714	7,52	682	1,60	4,69 (4,30-5,11)	<0,001
33F (Vaxneuvance) 4 (Prevenar 13)	714	4,15	682	1,60	2,59 (2,36-2,83)	<0,001

Au total, l'étude P029-PNEU-PED-US menée chez des nourrissons âgés de 2 mois environ selon le schéma vaccinal à quatre doses en vigueur aux Etats-Unis (à 2, 4 et 6 mois puis entre 12 et 15 mois) a permis de démontrer :

- La non-infériorité de Vaxneuvance par rapport à Prevenar 13 pour tous les 15 sérotypes en termes de taux de réponse sérologique à J30 après la 3e dose.
- La non-infériorité de Vaxneuvance par rapport à Prevenar 13 pour 14 sérotypes en termes de MGT d'IgG J30 après la 3e dose. La MGT des anticorps contre le sérotype 6A n'a pas atteint le critère de non-infériorité statistique.
- La non-infériorité de Vaxneuvance par rapport à Prevenar 13 en termes de MGT d'IgG à J30 après la 4e dose.

3.2.4. Etude P027 – PNEU-DIRECTION

3.2.4.1. Design et objectif de l'étude

Il s'agissait d'une étude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée, en double aveugle, en 5 groupes parallèles évaluant l'interchangeabilité des vaccins Vaxneuvance et Prevenar 13 chez des nourrissons en bonne santé âgés de 2 mois (42 à 60 jours). Les participants ont été randomisés selon un ratio 1:1:1:1:1 pour recevoir une des séquences de vaccination suivantes selon un schéma en 3+1 doses :

- Groupe 1 : 4 doses de Prevenar 13
- Groupe 2 : 3 doses de Prevenar 13 puis 1 dose de Vaxneuvance
- Groupe 3 : 2 doses de Prevenar 13 puis 2 doses de Vaxneuvance

- Groupe 4 : 1 dose de Prevenar 13 puis 3 doses de Vaxneuvance
- Groupe 5 : 4 doses de Vaxneuvance

L'objectif principal de cette étude était de comparer les MGT d'IgG à J30 après la quatrième dose chez les nourrissons ayant reçu des schémas posologiques mixtes de Prevenar 13 et de Vaxneuvance (groupes 2, 3 et 4) par rapport aux participants ayant reçu un schéma posologique exclusif de Prevenar 13 pour les 13 sérotypes.

3.2.4.2. Description de la population d'étude

Au total, 900 patients ont été inclus et randomisés dans les 5 groupes. Parmi eux, 896 ont été vaccinés avec au moins une dose, 805 (89,4%) ont eu une vaccination complète et 95 (10,5%) ont interrompu l'étude. L'âge médian était de 9 semaines (6 à 12 semaines) ; 473 (52,8%) étaient de sexe masculin, 423 (47,2%) de sexe féminin. Au total, 91 (10,2%) avaient un âge gestationnel <37 semaines, 805 (89,8%) avaient un âge gestationnel ≥37 semaines. Les caractéristiques socio-démographiques étaient comparables entre les groupes.

3.2.4.3. Résultats d'immunogénicité

Les résultats d'immunogénicité montrent que les trois différents schémas d'administration mixtes (quatre doses des vaccins Vaxneuvance/Prevenar 13 quelle que soit la séquence d'administration) induisent une réponse en anticorps comparable au schéma à quatre doses du vaccin Prevenar 13. Les ratios de MGT d'IgG à J30 après la quatrième dose étaient compris entre 0,77 [0,61 ; 0,96] et 1,51 [1,25 ; 1,83] (les bornes inférieures des intervalles de confiance étaient toutes supérieures à 0,5) (Tableau 16).

Tableau 16. Etude P027 – PNEU-DIRECTION - MGT pour les 13 sérotypes communs entre Vaxneuvance et Prevenar 13, à J30 après la 4ème dose ; Population PP

Se-ro-type	MGT (µg/ml) Ratio des MGT vs groupe 1 [IC95]	Groupe 1 (N=148) *	Groupe 2 (N=151) *	Groupe 3 (N=128) *	Groupe 4 (N=139) *
1	MGT	2,01	1,67	1,87	1,67
	Ratio des MGT	-	0,83 [0,70 ; 1,00]	0,93 [0,77 ; 1,12]	0,83 [0,69 ; 1,00]
3	MGT	0,70	0,74	0,66	0,71
	Ratio des MGT	-	1,06 [0,90 ; 1,25]	0,94 [0,80 ; 1,12]	1,01 [0,86 ; 1,19]
4	MGT	1,77	1,56	1,48	1,44
	Ratio des MGT	-	0,88 [0,72 ; 1,08]	0,84 [0,68 ; 1,03]	0,81 [0,66 ; 1,00]
5	MGT	4,16	3,84	4,34	3,30
	Ratio des MGT	-	0,92 [0,75 ; 1,14]	1,04 [0,84 ; 1,29]	0,79 [0,64 ; 0,98]
6A	MGT	6,26	6,98	6,97	5,04
	Ratio des MGT	-	1,12 [0,92 ; 1,36]	1,11 [0,91 ; 1,37]	0,80 [0,66 ; 0,98]
6B	MGT	6,18	7,61	6,67	6,65
	Ratio des MGT	-	1,23 [1,02 ; 1,49]	1,08 [0,88 ; 1,32]	1,08 [0,88 ; 1,31]
7F	MGT	5,11	5,70	5,07	3,99
	Ratio des MGT	-	1,11 [0,92 ; 1,35]	0,99 [0,81 ; 1,21]	0,78 [0,64 ; 0,95]
9V	MGT	3,18	2,99	2,78	2,67
	Ratio des MGT	-	0,94 [0,79 ; 1,13]	0,88 [0,73 ; 1,06]	0,84 [0,70 ; 1,01]

Se-ro-type	MGT (µg/ml) Ratio des MGT vs groupe 1 [IC95]	Groupe 1 (N=148) *	Groupe 2 (N=151) *	Groupe 3 (N=128) *	Groupe 4 (N=139) *
14	MGT	7,44	10,34	10,66	7,69
	Ratio des MGT	-	1,39 [1,13 ; 1,71]	1,43 [1,15 ; 1,78]	1,03 [0,83 ; 1,28]
18C	MGT	2,71	4,09	3,90	2,91
	Ratio des MGT	-	1,51 [1,25 ; 1,83]	1,44 [1,18 ; 1,76]	1,07 [0,88 ; 1,30]
19A	MGT	5,91	5,51	5,19	4,94
	Ratio des MGT	-	0,93 [0,77 ; 1,13]	0,88 [0,72 ; 1,07]	0,84 [0,69 ; 1,01]
19F	MGT	5,17	5,27	5,42	4,96
	Ratio des MGT	-	1,02 [0,86 ; 1,21]	1,05 [0,88 ; 1,26]	0,96 [0,81 ; 1,15]
23F	MGT	3,12	2,94	2,47	2,40
	Ratio des MGT	-	0,94 [0,76 ; 1,17]	0,79 [0,63 ; 0,99]	0,77 [0,61 ; 0,96]

* Les nombres de participants évaluable pour chaque sérotype pouvait varier légèrement : 146-148 dans le groupe 1, 150-151 dans le groupe 2, 127-128 dans le groupe 3 et 138-139 dans le groupe 4.

Les résultats d'immunogénicité de l'étude P027-PNEU-DIRECTION montrent que les différents schémas d'administration mixtes (quatre doses des vaccins Vaxneuvance/Prevenar quelle que soit la séquence d'administration) induisent une réponse en anticorps comparable au schéma à quatre doses du vaccin Prevenar 13 pour les 13 sérotypes communs aux deux vaccins.

3.2.5. Étude P024–PNEU-PLAN menée chez les enfants et adolescents de 7 mois à 17 ans

3.2.5.1. Design et objectif de l'étude

Il s'agissait d'une étude randomisée, multicentrique, contrôlée, en groupes parallèles, en double aveugle, comparant Vaxneuvance à Prevenar 13 chez des enfants et adolescents en bonne santé, âgés de 7 mois à 17 ans. La randomisation a été stratifiée sur l'âge (7 à 11 mois, 12 à 23 mois, ≥2 à 17 ans) et chacun des groupes a reçu respectivement un schéma vaccinal à trois doses, à deux doses et à une dose. Les participants de moins de 2 ans étaient tous naïfs de vaccination pneumococcique. Les participants de plus de 2 ans étaient naïfs de vaccination pneumococcique ou avaient déjà reçu une vaccination partielle par PCV7, PCV10 ou PCV13, ou un schéma complet par PCV7 ou PCV10. Les participants âgés de plus de 2 ans étaient stratifiés secondairement en fonction de leurs antécédents de vaccination contre le pneumocoque.

Le critère principal d'immunogénicité était :

- Les MGT d'IgG chez les participants ayant reçu Vaxneuvance comparés à ceux ayant reçu Prevenar 13 sur les 15 sérotypes à J30 après la dernière dose reçue.

Le critère secondaire d'immunogénicité était :

- Les taux de réponse sérologique (défini par la proportion de participants ayant un taux d'anticorps ≥0,35 µg/mL) entre les deux bras à J30 après la dernière dose reçue.

3.2.5.2. Description de la population d'étude

Les caractéristiques socio-démographiques des participants à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes d'intervention (Tableau 17).

Tableau 17. Etude P024 – PNEU-PLAN - Caractéristiques démographiques des participants à l'inclusion

	Âge 7-11 mois		Âge 12-23 mois		Âge 2-17 ans	
	Vaxneuvance (N=64)	Prevenar 13 (N=64)	Vaxneuvance (N=62)	Prevenar 13 (N=64)	Vaxneuvance (N=177)	Prevenar 13 (N=175)
Genre, n (%)						
Masculin	35 (54,7)	31 (48,4)	32 (51,6)	26 (40,6)	92 (52,0)	92 (52,6)
Féminin	29 (45,3)	33 (51,6)	30 (48,4)	38 (59,4)	85 (48,0)	83 (47,4)
Age (en mois, sauf pour le groupe 2-17 ans : en années)						
Moyenne (ET)	8,6 (1,4)	8,8 (1,6)	17,7 (3,2)	17,8 (3,3)	6,5 (4,7)	6,5 (4,7)
Médiane (Min-Max)	8,0 (7-11)	8,0 (7-11)	17,5 (12-23)	18,0 (12-23)	5,0 (2-17)	4,0 (2-17)
2-<6 ans, n (%)	NA	NA	NA	NA	114 (64,4)	112 (64,0)
6-17 ans, n (%)					63 (35,6)	63 (36,0)
Type, n (%)						
Caucasien	11 (17,2)	11 (17,2)	10 (16,1)	11 (17,2)	117 (66,1)	118 (67,4)
Asiatique	53 (82,8)	53 (82,8)	52 (83,9)	53 (82,8)	60 (33,9)	56 (32,0)
Multiple	0	0	0	0	0	1 (0,6)
Participants naïfs de vaccin pneumococcique, n (%)						
Oui	64 (100)	64 (100)	62 (100)	64 (100)	102 (57,6)	99 (56,6)

NA : Non applicable

3.2.5.3. Résultats d'immunogénicité

Concentrations moyennes géométriques

Globalement, les MGT d'IgG à J30 après la dernière dose semblaient comparables entre les deux groupes pour les 13 sérotypes communs aux deux vaccins (Tableau 18).

Néanmoins, chez les participants de 7-11 mois, les MGT du groupe ayant reçu la vaccin Vaxneuvance étaient inférieures pour les sérotypes 1, 4 et 6A et supérieures pour le sérotype 3.

Chez les participants de 12-23 mois, les MGT du groupe ayant reçu le vaccin Vaxneuvance étaient supérieures pour le sérotype 3.

Chez les participants de 2-17 ans, les MGT du groupe ayant reçu le vaccin Vaxneuvance étaient inférieures pour le sérotype 4 et supérieures pour le sérotype 18C.

Tableau 18. Etude P024 – PNEU-PLAN - MGT pour les 15 sérotypes de Vaxneuvance, à J30 après la dernière dose ; Population PP.

Sérogroupe	Âge 7-11 mois		Âge 12-23 mois		Âge 2-17 ans	
	Vaxneuvance (N=60)	Prevenar 13 (N=59)	Vaxneuvance (N=56) *	Prevenar 13 (N=60) *	Vaxneuvance (N=162) **	Prevenar 13 (N=162) **
MGT [IC95] des 13 sérotypes communs à Vaxneuvance et Prevenar 13						
1	2,47 [2,09 ; 2,92]	3,66 [2,98 ; 4,50]	3,83 [3,07 ; 4,77]	4,20 [3,30 ; 5,34]	3,00 [2,60 ; 3,46]	3,99 [3,48 ; 4,58]
3	2,65 [2,30 ; 3,05]	1,71 [1,40 ; 2,08]	2,96 [2,44 ; 3,58]	1,68 [1,29 ; 2,20]	1,37 [1,19 ; 1,58]	1,03 [0,88 ; 1,21]
4	2,21 [1,82 ; 2,68]	3,85 [3,12 ; 4,76]	3,46 [2,67 ; 4,50]	4,89 [3,76 ; 6,36]	2,53 [2,17 ; 2,96]	5,22 [4,52 ; 6,03]
5	3,82 [3,14 ; 4,63]	4,56 [3,58 ; 5,80]	3,39 [2,65 ; 4,34]	3,12 [2,52 ; 3,88]	3,43 [2,89 ; 4,07]	4,24 [3,46 ; 5,20]
6A	2,23 [1,71 ; 2,91]	4,30 [3,28 ; 5,65]	2,05 [1,30 ; 3,23]	3,73 [2,64 ; 5,29]	9,03 [7,07 ; 11,53]	8,81 [6,96 ; 11,14]
6B	3,03 [2,41 ; 3,82]	4,17 [3,25 ; 5,36]	2,69 [1,70 ; 4,25]	2,87 [1,92 ; 4,30]	13,55 [10,52 ; 17,46]	10,51 [8,01 ; 13,78]
7F	5,16 [4,27 ; 6,23]	6,42 [5,25 ; 7,85]	4,80 [3,63 ; 6,34]	5,42 [4,30 ; 6,82]	4,03 [3,46 ; 4,70]	4,63 [3,92 ; 5,46]
9V	2,61 [2,09 ; 3,26]	3,59 [2,86 ; 4,51]	2,48 [1,97 ; 3,11]	2,89 [2,21 ; 3,78]	3,60 [3,06 ; 4,24]	4,35 [3,65 ; 5,20]
14	9,62 [7,94 ; 11,67]	13,07 [10,40 ; 16,42]	8,23 [6,19 ; 10,94]	8,30 [6,56 ; 10,51]	9,21 [7,11 ; 11,92]	8,04 [6,24 ; 10,36]
18C	3,45 [2,80 ; 4,24]	3,50 [2,75 ; 4,45]	5,09 [3,98 ; 6,52]	3,68 [2,85 ; 4,75]	7,16 [6,03 ; 8,52]	4,46 [3,76 ; 5,30]
19A	4,59 [3,95 ; 5,33]	5,81 [4,92 ; 6,85]	6,74 [5,29 ; 8,60]	5,87 [4,85 ; 7,11]	10,99 [9,12 ; 13,26]	14,90 [12,23 ; 18,16]
19F	3,49 [2,94 ; 4,15]	4,83 [4,03 ; 5,79]	5,90 [4,69 ; 7,43]	5,92 [4,93 ; 7,11]	8,95 [7,45 ; 10,76]	12,28 [10,07 ; 14,97]
23F	2,62 [2,02 ; 3,39]	2,79 [2,10 ; 3,69]	2,85 [1,99 ; 4,07]	2,18 [1,54 ; 3,07]	5,36 [4,41 ; 6,50]	5,12 [4,12 ; 6,37]
MGT [IC95] des deux sérotypes supplémentaires contenus dans Vaxneuvance						
22F	9,04 [7,48 ; 10,93]	0,14 [0,10 ; 0,19]	15,90 [12,16 ; 20,78]	0,12 [0,09 ; 0,16]	14,99 [12,73 ; 17,66]	0,31 [0,24 ; 0,38]
33F	3,37 [2,78 ; 4,10]	0,13 [0,10 ; 0,16]	5,17 [3,96 ; 6,74]	0,15 [0,12 ; 0,19]	4,89 [4,12 ; 5,80]	0,27 [0,22 ; 0,32]

Légende : les chiffres en gras correspondent aux MGT pour lesquels les intervalles de confiance ne se chevauchent pas entre les deux groupes

Taux de réponse sérologique à J30 après la dernière dose reçue

Le taux de réponse sérologique à J30 après la dernière dose était compris entre 83,9 % et 100 % chez les participants du groupe Vaxneuvance pour chacun des 15 sérotypes contenus dans le vaccin. Les taux de réponse sérologique semblaient comparables entre les groupes d'intervention pour les 13 sérotypes communs et plus élevés dans le groupe Vaxneuvance par rapport au groupe Prevenar 13 pour les deux sérotypes additionnels (Tableau 19).

Tableau 19. Etude P024 – PNEU-PLAN - Taux de réponse sérologique pour les 15 sérotypes de Vaxneuvance®, à J30 après la dernière dose ; Population PP

Séro-groupe	Âge 7-11 mois		Âge 12-23 mois		Âge 2-17 ans	
	Vaxneuvance (N=60)	Prevenar 13 (N=59) *	Vaxneuvance (N=56)	Prevenar 13 (N=60)	Vaxneuvance (N=162)	Prevenar 13 (N=162) **
Taux de réponse sérologique % [IC95] des 13 sérotypes communs à Vaxneuvance et Prevenar 13						
1	100 [94,0 ; 100,0]	100 [93,9 ; 100,0]	100 [93,6 ; 100,0]	98,3 [91,1 ; 100,0]	99,4 [96,6 ; 100,0]	100 [97,7 ; 100,0]
3	100 [94,0 ; 100,0]	96,6 [88,3 ; 99,6]	98,2 [90,4 ; 100,0]	90,0 [79,5 ; 96,2]	95,7 [91,3 ; 98,2]	87,7 [81,6 ; 92,3]
4	100 [94,0 ; 100,0]	100 [93,9 ; 100,0]	100 [93,6 ; 100,0]	96,7 [88,5 ; 99,6]	98,8 [95,6 ; 99,9]	100 [97,7 ; 100,0]
5	100 [94,0 ; 100,0]	100 [93,9 ; 100,0]	98,2 [90,4 ; 100,0]	98,3 [91,1 ; 100,0]	99,4 [96,6 ; 100,0]	99,4 [96,6 ; 100,0]
6A	95,0 [86,1 ; 99,0]	98,3 [90,9 ; 100,0]	83,9 [71,7 ; 92,4]	95,0 [86,1 ; 99,0]	98,1 [94,7 ; 99,6]	98,1 [94,7 ; 99,6]
6B	96,7 [88,5 ; 99,6]	100 [93,9 ; 100,0]	89,3 [78,1 ; 96,0]	88,3 [77,4 ; 95,2]	98,1 [94,7 ; 99,6]	96,9 [92,9 ; 99,0]
7F	100 [94,0 ; 100,0]	100 [93,9 ; 100,0]	98,2 [90,4 ; 100,0]	100,0 [94,0 ; 100,0]	99,4 [96,6 ; 100,0]	100 [97,7 ; 100,0]
9V	98,3 [91,1 ; 100,0]	100 [93,9 ; 100,0]	98,2 [90,4 ; 100,0]	96,7 [88,5 ; 99,6]	100 [97,7 ; 100,0]	98,8 [95,6 ; 99,9]
14	100 [94,0 ; 100,0]	100 [93,9 ; 100,0]	98,2 [90,4 ; 100,0]	100 [94,0 ; 100,0]	99,4 [96,6 ; 100,0]	98,1 [94,7 ; 99,6]
18C	100 [94,0 ; 100,0]	100 [93,9 ; 100,0]	96,4 [87,7 ; 99,6]	98,3 [91,1 ; 100,0]	100 [97,7 ; 100,0]	100 [97,7 ; 100,0]
19A	100 [94,0 ; 100,0]	100 [93,9 ; 100,0]	98,2 [90,4 ; 100,0]	100 [94,0 ; 100,0]	100 [97,7 ; 100,0]	100 [97,7 ; 100,0]
19F	100 [94,0 ; 100,0]	100 [93,9 ; 100,0]	100 [93,6 ; 100,0]	100 [94,0 ; 100,0]	99,4 [96,6 ; 100,0]	100 [97,7 ; 100,0]
23F	98,3 [91,1 ; 100,0]	100 [93,9 ; 100,0]	94,6 [85,1 ; 98,9]	88,3 [77,4 ; 95,2]	99,4 [96,6 ; 100,0]	95,7 [91,3 ; 98,2]
Taux de réponse sérologique % [IC95] des deux sérotypes supplémentaires contenus dans Vaxneuvance						
22F	100 [94,0 ; 100,0]	13,8 [6,1 ; 25,4]	100 [93,6 ; 100,0]	6,7 [1,8 ; 16,2]	100 [97,7 ; 100,0]	37,7 [30,2 ; 45,8]
33F	100 [94,0 ; 100,0]	11,9 [4,9 ; 22,9]	94,6 [85,1 ; 98,9]	15,0 [7,1 ; 26,6]	99,4 [96,6 ; 100,0]	37,5 [30,0 ; 45,5]

L'étude P024-PNEU-PLAN a permis d'évaluer l'immunogénicité en termes de MGT d'IgG et les taux de réponse sérologique observés chez des enfants et adolescents âgés de 7 mois à 17 ans en bonne santé à J30 après la dernière dose de vaccin par Vaxneuvance ou Prevenar 13, selon un schéma vaccinal adapté à leurs antécédents de vaccination.

- Globalement, les MGT d'IgG semblaient comparables entre les deux groupes pour les 13 sérotypes communs. Néanmoins, des différences étaient observées pour les séro-

types 1, 4 et 6A pour lesquels les réponses dans le groupe Vaxneuvance étaient inférieures et pour les sérotypes 3 et 18C pour lesquels les réponses étaient supérieures dans certaines classes d'âge.

- Les taux de réponse sérologique semblaient comparables à ceux du groupe Prevenar 13 pour les 13 sérotypes communs.

- Pour les deux sérotypes additionnels 22F et 33F, les CMG d'IgG et les taux de réponse sérologique étaient plus élevés dans le groupe Vaxneuvance.

3.2.6. P023 – PNEU-SICKLE

3.2.6.1. Design et objectif de l'étude

Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, multicentrique, contrôlée, en double aveugle, conduite chez des enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de drépanocytose, n'ayant reçu aucun vaccin pneumococcique dans les 3 années précédant l'étude. L'objectif principal était d'évaluer l'immunogénicité du vaccin Vaxneuvance comparativement à Prevenar 13 selon un schéma à une dose unique.

Le critère de jugement principal était :

- les concentrations moyennes géométriques d'IgG à J30 après la vaccination pour les 15 sérotypes dans chaque groupe d'intervention.

Les critères secondaires étaient :

- les moyennes géométriques des titres de l'activité opsono-phagocytaire (MGT OPA) à J30 après la vaccination pour les 15 sérotypes dans chaque groupe d'intervention.
- les facteurs de multiplication des moyennes géométriques (GMFRs) entre J1 (pré-vaccination) et J30 après la vaccination sur l'activité opsono-phagocytaire (MGT OPA) et la réponse sérologique (CMG IgG).

3.2.6.2. Description de la population d'étude

Dans cette étude, 104 patients ont été randomisés dont 70 dans le groupe Vaxneuvance et 34 dans le groupe Prevenar 13. Parmi les participants du groupe Vaxneuvance, 69 (98,6%) ont été vaccinés, 65 (92,9%) ont terminé l'étude et 5 (7,1%) ont interrompu l'étude. Parmi les participants du groupe Prevenar, tous ont été vaccinés complètement et ont terminé l'étude.

Parmi les vaccinés, l'âge médian était de 11 ans (5 – 17 ans) et 54,4% étaient de sexe masculin.

3.2.6.3. Résultats d'immunogénicité

Concentrations moyennes géométriques d'IgG à J30 après la vaccination

Les MGT d'IgG étaient comparables entre les deux bras pour les 13 sérotypes communs et plus élevées dans le bras Vaxneuvance que dans le bras Prevenar 13 pour les deux sérotypes additionnels à Vaxneuvance (Tableau 20).

Tableau 20. Etude P023 – PNEU-SICKLE - MGT pour les 15 sérotypes de Vaxneuvance, à J30 après la dose de vaccin ; Population PP

Sérogroupe	Vaxneuvance (N=66) *	Prevenar 13 (N=34) *
MGT [IC95] des 13 sérotypes communs à Vaxneuvance et Prevenar 13		
1	2,12 [1,63 ; 2,75]	2,76 [1,95 ; 3,91]
3	1,09 [0,87 ; 1,38]	1,07 [0,70 ; 1,65]
4	1,58 [1,18 ; 2,10]	2,90 [2,00 ; 4,20]
5	4,44 [3,19 ; 6,17]	6,56 [4,09 ; 10,52]
6A	23,29 [17,22 ; 31,52]	15,97 [8,82 ; 28,91]
6B	38,38 [28,53 ; 51,64]	22,94 [13,60 ; 38,71]
7F	5,81 [4,42 ; 7,64]	4,65 [3,06 ; 7,06]
9V	4,46 [3,44 ; 5,78]	5,36 [3,45 ; 8,33]
14	16,03 [11,23 ; 22,90]	20,53 [12,39 ; 34,03]
18C	6,11 [4,47 ; 8,35]	4,20 [2,66 ; 6,62]
19A	19,86 [14,77 ; 26,70]	21,65 [14,45 ; 32,44]
19F	13,88 [9,96 ; 19,35]	12,80 [9,10 ; 18,01]
23F	5,38 [3,88 ; 7,46]	6,88 [4,01 ; 11,83]
MGT [IC95] des deux sérotypes supplémentaires contenus dans Vaxneuvance		
22F	7,30 [5,68 ; 9,36]	0,49 [0,33 ; 0,73]
33F	4,46 [3,38 ; 5,87]	0,97 [0,62 ; 1,51]

GMFRs et Moyennes géométriques des titres de l'OPA

Les MGT OPA étaient comparables entre les deux bras pour les 13 sérotypes communs et étaient comprises entre 264,8 (sérotipe 3) et 31 560,4 (sérotipe 6B) dans le groupe Vaxneuvance et entre 234,3 (sérotipe 3) et 20 277,1 (sérotipe 6A) dans le groupe Prevenar 13.

Pour les deux sérotypes supplémentaires contenus dans Vaxneuvance, les MGT OPA étaient plus élevées dans le groupe Vaxneuvance que dans le groupe Prevenar 13 : 7 257,5 (IC95% 5278,5 – 9978,3) vs 1 013,2 (IC95% 477,4 – 2150,1) pour le sérotipe 22F et 24 013,6 (IC95% 17612,4 – 32741,4) vs 4 824,8 (IC95% 3216,3 – 7237,9) pour le sérotipe 33F.

Les GMFRs ont été évalués par la différence observée entre J1 et J30. Une augmentation des MGT d'IgG d'un coefficient ≥ 4 a été observée à J30 par rapport à J1 pour 53 % (sérotipe 3) à 93,9% (sérotypes 6A et 6B) des participants dans le groupe Vaxneuvance pour les 13 sérotypes contenus dans les 2 vaccins. Ces chiffres s'étendaient entre 48,3% (sérotipe 3) à 93,1% (sérotipe 6A) dans le groupe Prevenar 13.

Concernant les MGT OPA, une augmentation d'un coefficient ≥ 4 était rapportée chez 62 % (sérotipe 3) à 85,1% (sérotipe 6A) des participants du groupe Vaxneuvance et 42,9% (sérotipe 3) à 85,0% (sérotipe 23F) de ceux du groupe Prevenar 13.

Concernant les deux sérotypes supplémentaires contenus dans Vaxneuvance, le facteur de multiplication moyen des MGT d'IgG entre J30 et J1 était de 15 et 9 respectivement pour les sérotypes 22F et 33F dans le groupe Vaxneuvance. Pour les MGT OPA, ces chiffres étaient de 6,5 et 3,8 respectivement.

L'étude P023-PNEU-SICKLE a permis de décrire les concentrations moyennes géométriques d'IgG observées pour les 15 sérotypes à J30 après l'administration d'une dose unique de vaccin antipneumococcique chez des enfants et adolescents de 5 à 17 ans atteints de drépanocytose n'ayant pas reçu de vaccination pneumococcique dans les trois années précédant l'étude.

- Les résultats montraient des MGT d'IgG comparables entre les deux groupes pour les 13 sérotypes et plus élevées dans le groupe Vaxneuvance pour les deux sérotypes additionnels.

- Des coefficients ≥ 4 pour les facteurs de multiplication des MGT OPA ont été observés pour au moins 60% de participants du groupe Vaxneuvance entre J1 et J30.

3.2.7. P030 – PNEU-WAY-PED

3.2.7.1. Design et objectif de l'étude

Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée, comparant Vaxneuvance à Prevenar 13 selon un schéma à une dose chez des enfants et adolescents de 6 à 17 ans vivant le VIH avec un taux de CD4 ≥ 200 cellules/ μ L et une valeur plasmatique d'ARN virale $< 50\,000$ copies/ μ L. Un rappel par Pneumovax 23 a été effectué chez tous les participants, 8 semaines après l'administration du vaccin Vaxneuvance ou Prevenar 13. Les participants étaient naïfs de vaccination pneumococcique ou incomplètement vaccinés (VPC 7, VPC10 ou vaccination partielle par VPC 13) ou n'ayant pas reçu de vaccination pneumococcique dans les trois années précédant l'étude et naïfs de vaccination par Pneumovax ou n'ayant pas reçu de Pneumovax dans les cinq années précédant l'étude.

Le critère principal d'immunogénicité était :

- les MGT d'IgG à J30 post vaccination par Vaxneuvance ou Prevenar 13 dans chaque groupe

Les critères secondaires étaient :

- les MGT d'OPA à J30 post vaccination par Vaxneuvance ou Prevenar 13 dans chaque groupe
- les MGT d'OPA et les MGT d'IgG à J30 après l'administration de Pneumovax 23

3.2.7.2. Description de la population d'étude

Au total, 407 participants ont été inclus et randomisés dont 203 dans le groupe Vaxneuvance et 204 dans le groupe Prevenar 13. Dans le groupe Vaxneuvance, tous ont été vaccinés complètement avec Vaxneuvance et Pneumovax 23. Dans le groupe Prevenar 13, 204 participants ont été vaccinés avec Prevenar 13, 202 (99,0%) ont reçu en plus le Pneumovax 23, 201 (98,5%) ont terminé l'étude et 3 (1,5%) ont abandonné l'étude.

L'âge médian était de 13 ans (6 à 17 ans) ; 212 (52,1 %) étaient de sexe masculin et 195 (47,9 %) de sexe féminin. Parmi les participants, 34 (8,4 %) avaient un taux de lymphocytes T CD4+ (cellules/ μ L)

compris entre 200 et 500 cellules/ μ L, 373 (91,6 %) avaient un taux supérieur ou égal à 500 cellules/ μ L. 377 (92,6 %) étaient naïfs de vaccination par Prevenar 13; 406 (99,8 %) étaient naïfs de Pneumovax 23.

3.2.7.3. Résultats d'immunogénicité

Critère principal : MGT d'IgG spécifiques à J30 post vaccination

Les MGT d'IgG spécifiques étaient comparables pour les 13 sérotypes communs excepté pour les sérotypes 1, 4 pour lesquels les MGT d'IgG étaient inférieures dans le groupe Vaxneuvance et le sérotype 6B dont la MGT d'IgG était supérieure dans le groupe Vaxneuvance. Pour les deux sérotypes additionnels, les MGT d'IgG étaient plus élevées dans le groupe Vaxneuvance par rapport au groupe Prevenar 13 à J30 après la vaccination (Tableau 21).

Tableau 21 . Etude P030 – PNEU-WAY-PED - MGT pour les 15 sérotypes de Vaxneuvance, à J30 après la dose de vaccin conjugué ; Population PP

Sérogroupe	Vaxneuvance (N=194)	Prevenar 13 (N=196) *
MGT [IC95] des 13 sérotypes communs à Vaxneuvance et Prevenar 13		
1	2,17 [1,89 ; 2,48]	3,26 [2,82 ; 3,77]
3	1,05 [0,93 ; 1,19]	0,84 [0,73 ; 0,97]
4	2,59 [2,23 ; 3,00]	4,27 [3,57 ; 5,11]
5	2,94 [2,44 ; 3,54]	2,78 [2,30 ; 3,37]
6A	7,98 [6,30 ; 10,11]	7,56 [6,06 ; 9,45]
6B	11,44 [9,07 ; 14,43]	6,92 [5,45 ; 8,79]
7F	4,84 [4,10 ; 5,71]	5,00 [4,29 ; 5,83]
9V	4,15 [3,56 ; 4,85]	4,78 [4,03 ; 5,66]
14	20,38 [16,39 ; 25,35]	18,29 [14,43 ; 23,17]
18C	5,18 [4,32 ; 6,20]	5,15 [4,29 ; 6,18]
19A	14,20 [11,81 ; 17,07]	14,78 [12,45 ; 17,54]
19F	9,76 [8,03 ; 11,85]	8,61 [7,28 ; 10,18]
23F	6,71 [5,42 ; 8,31]	6,35 [5,14 ; 7,85]
MGT [IC95] des deux sérotypes supplémentaires contenus dans Vaxneuvance		
22F	9,28 [7,76 ; 11,09]	0,24 [0,20 ; 0,29]
33F	4,53 [3,80 ; 5,39]	0,49 [0,25 ; 0,33]

* : Le nombre de participants évaluable pour chaque sérotype pouvait varier légèrement : 193-196.

MGT d'OPA à J30 post vaccination

Les MGT de l'OPA étaient comparables pour les 13 sérotypes communs dans les deux groupes à J30 après la vaccination, comprises entre 330 (sérotype 3) et 18 444,3 (sérotype 14) dans le groupe Vaxneuvance et comprises entre 301,5 (sérotype 3) et 18 519,3 (sérotype 7F) dans le groupe Prevenar 13.

Pour les deux sérotypes supplémentaires contenus dans Vaxneuvance, les MGT OPA étaient plus élevées dans ce groupe vs Prevenar 13 : 10 791,3 vs 503,1 pour le sérotype 22F et 36 357,0 vs 5 520,6 pour le sérotype 33F.

MGT d'OPA et MGT d'IgG à J30 post vaccination avec Pneumovax

Les MGT d'IgG spécifiques et les MGT d'OPA à J30 après la vaccination avec le Pneumovax 23 étaient comparables dans les deux groupes pour les 13 sérotypes communs. Pour les deux sérotypes supplémentaires, les MGT d'IgG étaient moins élevées dans le groupe Vaxneuvance, les MGT OPA semblaient plus élevées dans le groupe Vaxneuvance (sérotype 22F MGT : 8,18 vs 10,32 ; MGT OPA : 8 756,1 vs 6 958,0 et sérotype 33F MGT : 3,76 vs 6,18 ; MGT OPA : 34 173,6 vs 30 651,0).

L'étude P030-PNEU-WAY-PED a permis de décrire les résultats obtenus après administration d'une dose unique de Vaxneuvance ou de Prevenar 13 suivie 8 semaines plus tard d'une dose de Pneumovax 23, chez des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans vivant avec le VIH, naïfs de vaccination pneumococcique ou incomplètement vaccinés. A J30 après l'unique dose de vaccin conjugué, les MGT d'IgG et les MGT OPA étaient comparables dans les deux groupes pour les sérotypes communs sauf pour les sérotypes 1, 4 pour lesquelles une réponse inférieure était rapportée dans le groupe Vaxneuvance. Pour les deux sérotypes additionnels, les MGT d'IgG et les MGT OPA étaient plus élevés dans le groupe Vaxneuvance.

3.2.8. P022 – PNEU-STEM

3.2.8.1. Design et objectif de l'étude

Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée, en groupes parallèles, comparant Vaxneuvance à Prevenar 13, administrés selon un schéma à 3 doses à des participants de plus de 3 ans ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques 90 à 180 jours avant la randomisation. Une 4e dose de rappel a été administrée soit par le vaccin reçu à la 1e série de vaccination soit par le Pneumovax 23.

L'objectif principal d'immunogénicité était de :

- Evaluer les MGT d'IgG à J30 après la 3e dose pour les 15 sérotypes dans chaque groupe d'intervention

Les objectifs secondaires d'immunogénicité étaient :

- Evaluer les MGT d'OPA à J30 après la 3e dose pour les 15 sérotypes dans chaque groupe d'intervention
- Evaluer le coefficient d'évolution des moyennes géométriques des titres (GMFRs) et la proportion de patients avec un GMFRs ≥ 4 (différence de MGT d'IgG et de MGT d'OPA entre la pré-vaccination et à J30 après la dernière dose) pour les 15 sérotypes dans chaque groupe d'intervention.

3.2.8.2. Description de la population d'étude

Au total, 277 patients ont été inclus et randomisés dans l'étude. Parmi les 139 participants randomisés dans le groupe Vaxneuvance, 130 (93,5 %) participants ont reçu les 3 premières doses de Vaxneuvance, 118 (84,9 %) ont reçu tous les vaccins de l'étude, 115 (82,7 %) ont terminé l'étude et 24 (17,3 %) ont abandonné l'étude. Parmi les 138 participants randomisés dans le groupe Prevenar 13, 124 (89,9 %) participants ont reçu les 3 premières doses de Prevenar, 112 (81,2 %) ont reçu tous les vaccins de l'étude, 111 (80,4 %) ont terminé l'étude et 27 (19,6 %) ont interrompu l'étude. Sur les 277 participants, 164 (59,2%) ont reçu ensuite une dose de Pneumovax 23 et 66 (23,8%) ont reçu une 4ème dose de Prevenar 13 en raison du développement d'une maladie du greffon contre l'hôte.

Pour les participants âgés de 18 ans au moins, l'âge médian était de 51,5 ans (18 à 74 ans). Pour les participants âgés de 3 à 18 ans, l'âge médian était de 8 ans (4 à 16 ans) ; 156 (56,9 %) étaient de sexe masculin.

Les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les groupes d'intervention.

3.2.8.3. Résultats d'immunogénicité

Critère principal : MGT d'IgG spécifiques à J30

Les MGT d'IgG étaient comparables pour les 13 sérotypes communs et plus élevées pour les deux sérotypes additionnels dans le groupe Vaxneuvance par rapport au groupe Prevenar 13 à J30 après la vaccination (Tableau 22).

Tableau 22. Etude P022 – PNEU-STEM – MGT des IgG pour les 15 sérotypes de Vaxneuvance, à J30 après la 3ème dose de vaccin ; Population PP

Sérogroupe	Vaxneuvance (N=139)	Prevenar 13 (N=135)
MGT des IgG [IC95] des 13 sérotypes communs à Vaxneuvance et Prevenar 13		
1	2,97 [2,22 ; 3,99]	1,90 [1,34 ; 2,69]
3	0,80 [0,63 ; 1,02]	0,52 [0,38 ; 0,71]
4	1,61 [1,23 ; 2,11]	1,52 [1,04 ; 2,20]
5	2,85 [2,13 ; 3,81]	1,91 [1,32 ; 2,77]
6A	3,40 [2,42 ; 4,76]	2,79 [1,78 ; 4,38]
6B	3,49 [2,45 ; 4,98]	2,86 [1,82 ; 4,49]
7F	3,20 [2,38 ; 4,30]	3,01 [2,07 ; 4,36]
9V	2,56 [1,94 ; 3,38]	1,83 [1,26 ; 2,65]
14	6,50 [4,94 ; 8,57]	4,61 [3,17 ; 6,69]
18C	3,84 [2,83 ; 5,22]	2,58 [1,76 ; 3,79]
19A	5,03 [3,88 ; 6,53]	4,31 [3,00 ; 6,20]
19F	5,03 [3,72 ; 6,79]	3,67 [2,53 ; 5,33]
23F	3,59 [2,64 ; 4,88]	2,62 [1,66 ; 4,15]
MGT [IC95] des deux sérotypes supplémentaires contenus dans Vaxneuvance		
22F	4,09 [3,02 ; 5,54]	0,15 [0,11 ; 0,20]
33F	3,40 [2,58 ; 4,48]	0,39 [0,29 ; 0,53]

MGT d'OPA à J30 post vaccination et GMFRs

Les MGT OPA étaient comparables pour les 13 sérotypes communs dans les 2 groupes à J30 après la vaccination et comprises entre 90,9 (sérotipe 1) et 2494,5 (sérotipe 6A) dans le groupe Vaxneuvance et entre 59,3 (sérotipe 1) et 3076,9 (sérotipe 7F) dans le groupe Prevenar 13.

Pour les deux sérotypes supplémentaires contenus dans Vaxneuvance, les MGT OPA étaient plus élevées dans ce groupe vs Prevenar 13 : 1127,5 (IC95% 717,9 - 1770,7) vs 19,0 (IC95% 11,9 – 30,2) pour le sérotipe 22F et 4441,7 (IC95% 2966,6 – 6650,2) vs 173,6 (IC95% 97,0 – 310,7) pour le sérotipe 33F.

Concernant les GMFRs, les résultats semblaient également comparables entre les 2 groupes.

Une augmentation des MGT d'IgG d'un coefficient ≥ 4 a été observée à J30 par rapport à J1 pour 51,5% (sérotipe 14) à 73,8% (sérotypes 4 et 6A) des participants dans le groupe Vaxneuvance pour les 13 sérotypes contenus dans les deux vaccins. Ces chiffres étaient de 48,8% (sérotypes 3 et 19A) à 70,2% (sérotipe 7F) dans le groupe Prevenar 13. Concernant les MGT OPA une augmentation d'un coefficient ≥ 4 était rapportée chez 54,5% (sérotipe 9V) à 71,3% (sérotipe 4) des participants du groupe Vaxneuvance et 46,7% (sérotipe 18C) à 78,0% (sérotipe 4) de ceux du groupe Prevenar 13.

Concernant les deux sérotypes supplémentaires contenus dans Vaxneuvance, les GMFRs, des MGT d'IgG entre J30 après la 3ème dose de vaccin et J1 était de 17,81 et 5,99 respectivement pour les sérotypes 22F et 33F dans le groupe Vaxneuvance. Concernant les MGT OPA, ces coefficients étaient de 26,5 et 8,2 respectivement.

L'étude P022-PNEU-STEM a permis de décrire les résultats d'immunogénicité obtenus chez des participants de plus de 3 ans porteurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, vaccinés selon un schéma à 3 doses.

- Les MGT d'IgG et les MGT OPA à J30 après la 3e dose étaient comparables dans les deux groupes pour les 13 sérotypes et plus élevés dans le groupe Vaxneuvance pour les deux sérotypes additionnels.**
- Des facteurs de multiplication ≥ 4 pour les MGT d'IgG et les MGT OPA ont été observés chez au moins 50% des participants du groupe Vaxneuvance à J30 après la 3e dose de vaccination.**

3.3. Données de tolérance

3.3.1. Etude P025 – PNEU-PED-EU

Cette étude a été menée chez des nourrissons âgés de deux mois naïfs de vaccination pneumococcique selon le schéma vaccinal en vigueur en France.

Effets indésirables sollicités

Les données de tolérance pour les EI sollicités étaient recueillies dans les 14 jours suivant chaque dose de vaccination. Les proportions de nourrissons ayant présenté des EI sollicités locaux et systémiques étaient comparables entre les deux groupes d'intervention à l'exception d'une fréquence des

irritabilités et des douleurs au site d'injection pour lesquelles des différences statistiquement significatives (respectivement 40,5% vs 29,3% et 71,7% vs 66,3%, $p < 0,05$) ont été observées, avec des proportions plus élevées dans le groupe Vaxneuvance par rapport au groupe Prevenar 13 (Tableau 23).

La majorité des EI sollicités étaient légers ou modérés dans les deux groupes d'intervention ; seulement 12,8% des patients du groupe Vaxneuvance ont eu une symptomatologie jugée sévère contre 11,5% des patients du groupe Prevenar 13.

La majorité des participants ont eu des EI de courte durée (≤ 3 jours) ; la proportion de participants ayant présenté des EI sollicités d'une durée supérieure à 10 jours s'élevait à 7,8% dans les deux groupes.

Tous les EI sollicités locaux étaient considérés comme liés au vaccin. Pour les EI sollicités systémiques, la plupart était considérée comme liée au vaccin (74,8% dans le groupe Vaxneuvance vs 70,4% dans le groupe Prevenar 13).

Tableau 23. Etude P025 – PNEU-PED-EU – Fréquence des EI sollicités toutes causes ou jugés reliés au vaccin – Population de tolérance

El sollicités	Vaxneuvance (N=587)	Prevenar 13 (N=591)
Nombre d'EI rapportés, n(%)		
un ou plusieurs	538 (91,7)	522 (88,3)
Aucun	49 (8,3)	69 (11,7)
El sollicités locaux	427 (72,7)	394 (66,7)
Erythème	266 (45,3)	264 (44,7)
Induration	246 (41,9)	231 (39,1)
Douleur *	238 (40,5)	173 (29,3)
Gonflement	197 (33,6)	174 (29,4)
El sollicités systémiques	479 (81,6)	457 (77,3)
Diminution de l'appétit	199 (33,9)	198 (33,5)
Irritabilité *	421 (71,7)	392 (66,3)
Somnolence	271 (46,2)	247 (41,8)
Urticaire	22 (3,7)	23 (3,9)
*$p < 0.05$ pour les différences entre les deux groupes		

Effets indésirables non sollicités

Parmi les effets indésirables non sollicités, une fièvre a été rapportée chez 44,5% des participants du groupe Vaxneuvance et 42,5% du groupe Prevenar 13. Une analyse de la température des participants au cours de l'étude a montré que la fièvre était faible à modérée ($< 39^{\circ}\text{C}$) dans la majorité des cas (81,1% vs 85,4%). Moins de 3% des participants de chaque groupe avaient au moins 1 épisode de fièvre à plus de 40°C (2,7% vs 1,9%).

Effets indésirables graves

Au total, des EIG ont été rapportés chez 9,7% des participants dans le groupe Vaxneuvance vs 11,8% dans le groupe Prevenar 13. Parmi ces EIG, les plus fréquents étaient la bronchiolite (1,5 % et 1,7 % des participants des groupes Vaxneuvance et Prevenar 13, respectivement) et la bronchiolite à virus

respiratoire syncytial (1,4 % et 0,8 % des participants des groupes Vaxneuvance et Prevenar 13, respectivement).

Aucun EIG n'était jugé lié au vaccin dans le groupe Vaxneuvance et un EIG a été considéré par l'investigateur comme lié au vaccin Prevenar 13. Cet EIG était une fièvre d'intensité sévère, survenu deux jours après la première dose, qui a duré deux jours avant d'être résolu.

Aucun participant n'a quitté l'étude en raison d'un EIG.

Aucun participant n'est décédé au cours de l'étude.

Les données de tolérance recueillies dans l'étude P025-PNEU-EU montrent que les profils de tolérance des vaccins Vaxneuvance et Prevenar 13 sont globalement similaires. Néanmoins, des fréquences significativement plus élevées de certains effets sollicités locaux dans le groupe Vaxneuvance comparativement au groupe Prevenar 13 (douleur 40,5 % vs 29,3% et l'irritabilité 71,7% vs 66,3%) ont été rapportée. Aucun évènement indésirable grave n'a été jugée lié au vaccin Vaxneuvance.

3.3.2. Étude P024–PNEU-PLAN

Effets indésirables sollicités

- Participants âgés de 7 à 11 mois

Les proportions de participants ayant présenté des EI sollicités étaient comparables entre les deux groupes d'intervention, à l'exception de la douleur au point d'injection (proportion plus élevée dans le groupe Vaxneuvance, 18,8% vs 7,8%) (Tableau 24).

- Participants âgés de 12 à 23 mois

Les proportions de participants ayant présenté des EI sollicités étaient plus élevées dans le groupe Vaxneuvance comparativement au groupe Prevenar 13 principalement en raison d'une proportion plus élevée de la douleur au point d'injection et de l'irritabilité (respectivement 33,9% vs 23,4% et 35,5% vs 21,9%, Tableau 24)

- Participants âgés de 2 à 17 ans

Les proportions de participants présentant des EI sollicités locaux et systémiques étaient globalement comparables entre les groupes d'intervention chez les participants âgés de 2 à 17 ans (Tableau 24).

Tableau 24. Etude P024 – PNEU-PLAN - Fréquence des EI sollicités toutes causes ou jugés reliés au vaccin – Population de tolérance

Age des participants	7-11 mois		12-23 mois		2-17 ans	
Groupe	Vaxneuvance (N=64)	Prevenar 13 (N=64)	Vaxneuvance (N=62)	Prevenar 13 (N=64)	Vaxneuvance (N=177)	Prevenar 13 (N=175)
EI sollicités locaux	25 (39,1)	26 (40,6)	32 (51,6)	24 (37,5)	118 (66,7)	119 (68,0)
Erythème	18 (28,1)	22 (34,4)	13 (21,0)	14 (21,9)	34 (19,2)	37 (21,1)
Induration	11 (17,2)	9 (14,1)	5 (8,1)	6 (9,4)	12 (6,8)	26 (14,9)
Douleur	12 (18,8)	5 (7,8)	21 (33,9)	15 (23,4)	97 (54,8)	99 (56,6)
Gonflement	12 (18,8)	10 (15,6)	9 (14,5)	8 (12,5)	37 (20,9)	42 (24,0)

Age des participants	7-11 mois		12-23 mois		2-17 ans	
Groupe	Vaxneuvance (N=64)	Prevenar 13 (N=64)	Vaxneuvance (N=62)	Prevenar 13 (N=64)	Vaxneuvance (N=177)	Prevenar 13 (N=175)
El sollicités systémiques	27 (42,2)	27 (42,2)	27 (43,5)	18 (28,1)	66 (37,3)	58 (33,1)
Diminution de l'appétit	9 (14,1)	7 (10,9)	10 (16,1)	7 (10,9)	1 (0,6)	2 (1,1)
Irritabilité	19 (29,7)	23 (35,9)	22 (35,5)	14 (21,9)	5 (2,8)	5 (2,9)
Somnolence	13 (20,3)	7 (10,9)	13 (21,0)	7 (10,9)	3 (1,7)	4 (2,3)
Urticaire	1 (1,6)	1 (1,6)	-	-	1 (0,6)	1 (0,6)
Arthralgie	-	-	-	-	0	2 (1,1)
Fatigue	-	-	-	-	23 (13,0)	27 (15,4)
Céphalée	-	-	-	-	18 (10,2)	15 (8,6)
Myalgie	-	-	-	-	41 (23,2)	28 (16,0)

Au total, Les trois EI les plus fréquemment rapportés après une vaccination par Vaxneuvance étaient l'irritabilité, la fièvre et l'érythème au point d'injection pour les participants âgés de 7 à 11 mois ; l'irritabilité, la douleur au point d'injection et la somnolence pour les participants âgés de 12 à 23 mois ; et la douleur au point d'injection, la myalgie et le gonflement au point d'injection pour les participants âgés de 2 à 17 ans.

Evènements indésirables graves

Les proportions de participants atteints d'EIG étaient comparables entre les groupes d'intervention. La fréquence diminuait avec l'âge avec respectivement dans les groupes Vaxneuvance et Prevenar 13 : 10,9% vs 7,8% chez les participants de 7-11 mois, 6,5% vs 6,3% chez ceux de 12-23 mois et 2,3% vs 2,3% chez ceux de 2-17 ans. La quasi-totalité de ces EIG était des infections et infestations (gastro-entérite, pneumonies, bronchiolite, pharyngite).

Aucun EIG n'a été considéré comme étant lié au vaccin, aucun participant n'a interrompu en raison d'un EIG et aucun participant n'est décédé au cours de l'étude.

3.3.3. Etudes P023-PNEU-SICKLE, P030-PNEU-WAY-PED, P022-PNEU-STEM

3.3.3.1. Etude P023-PNEU-SICKLE

Au total, 81,2% (IC95% 69,9 – 89,6) des participants du groupe Vaxneuvance contre 79,4% (IC95% 62,1 – 91,3) du groupe Prevenar 13 ont rapporté un ou plusieurs EI. Les cinq EI les plus courants étaient la douleur au site d'injection, le gonflement au site d'injection, les maux de tête, la myalgie et la fatigue.

La majorité des EI sollicités était d'intensité légère ou modérée et de courte durée.

Aucun arrêt lié à la vaccination, EIG ou décès n'a été signalé.

3.3.3.2. Etude P030-PNEU-WAY-PED-WAY

Au total, 78,8% des participants du groupe Vaxneuvance contre 69,6% du groupe Prevenar 13 ont rapporté un ou plusieurs EI. Les EI les plus fréquemment rapportés étaient la douleur au site d'injection, la myalgie et le gonflement au site d'injection.

Une proportion plus élevée de participants du groupe Vaxneuvance a rapporté des EI locaux (47,8% vs 37,7%) et systémiques (71,4% vs 59,8%) considéré comme liés au vaccin.

La majorité des EI sollicités était d'intensité légère ou modérée et de courte durée (≤ 3 jours).

Deux participants ont signalé des EIG après la vaccination, un dans le groupe Vaxneuvance et un dans le groupe Prevenar 13. Aucun EIG n'a été considéré par l'investigateur comme étant lié au vaccin à l'étude.

Après la vaccination par Pneumovax

Les proportions de participants présentant des EI (75,4% dans le groupe Vaxneuvance vs 77,2%), y compris les EI locaux et systémiques liés au vaccin (74,4% dans le groupe Vaxneuvance vs 75,7%), et les EIG (1% dans les deux groupes) étaient globalement comparables dans les deux groupes d'intervention.

Dans les deux groupes d'intervention, les EI les plus fréquemment rapportés étaient la douleur au site d'injection, le gonflement au site d'injection et la myalgie.

La majorité des EI sollicités était d'intensité légère ou modérée et de courte durée (≤ 3 jours).

Quatre participants ont signalé des EIG après la vaccination par le Pneumovax, deux participants dans le groupe Vaxneuvance et deux participants dans le groupe Prevenar 13. Aucun des EIG n'a été considéré par l'investigateur comme étant lié au vaccin à l'étude.

3.3.3.3. Etude P022-PNEU-STEM

Après chacune des 3 doses de Vaxneuvance ou de Prevenar 13, les EI sollicités locaux et systémiques étaient recueillis du jour 1 au jour 14; les EIG liés au vaccin du jour 1 après la vaccination au 12e mois après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) chez les participants de 3 à 18 ans.

Les effectifs de la population pédiatrique (participants de 3 à 18 ans) de cette étude étaient très faibles (n=8 dans le groupe Vaxneuvance et n=6 dans le groupe Prevenar 13). Au total, 100% des participants des deux groupes ont rapporté un ou plusieurs EI. Aucun EIG ou décès n'a été jugé comme lié au vaccin.

Au total, les données de tolérance du vaccin montrent des profils de tolérance globalement similaires des vaccins Vaxneuvance et Prevenar 13.

Néanmoins, le vaccin Vaxneuvance était associé à une réactogénicité plus importante avec une augmentation de la fréquence de certains événements indésirables locaux d'intensité légère ou modérée et de courte durée (en particulier la douleur et l'irritabilité).

Aucun événement indésirable grave n'a été jugé lié au vaccin Vaxneuvance.

3.4. Données de co-administration

La co-administration de Vaxneuvance avec d'autres vaccins pédiatriques a été étudiée comme critère secondaire dans trois études menées chez les nourrissons de deux mois naïfs de toute vaccination pneumococcique : l'étude P025 – PNEU-PED-EU, l'étude P027 – PNEU-DIRECTION et l'étude P029 – PNEU-PED-US.

3.4.1. Etude P025 – PNEU-PED-EU

L'étude P025 – PNEU-PED-EU utilisant le schéma vaccinal en vigueur en France avait pour objectif de démontrer la non-infériorité de Vaxneuvance co-administré avec deux vaccins pédiatriques (Infanrix hexa et Rotarix) comparativement à Prevenar 13 co-administré avec ces mêmes vaccins, en termes d'immunogénicité vis-à-vis des antigènes contenus dans ceux-ci (antigènes de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche, d'Haemophilus influenza, du virus de l'hépatite B et des poliovirus pour Infanrix hexa et du rotavirus pour Rotarix).

Les critères de jugement étaient la proportion de participants présentant une réponse sérologique supérieure aux seuils de réponses déterminé pour chaque antigène contenu dans le vaccin Infanrix Hexa à J30 après la dernière dose de vaccin et les MGT d'IgG contre le rotavirus à J30 PPS.

Les résultats montrent la non-infériorité de Vaxneuvance par rapport à Prevenar 13 sur l'immunogénicité contre les antigènes contenus dans les vaccins Infanrix hexa et Rotarix lors d'une co-administration (Tableau 25, Tableau 26).

Tableau 25. Etude P025 – PNEU-PED-EU – Taux de réponse sérologique pour les différents antigènes contenus dans le vaccin Infanrix hexa à J30 après la dernière dose de vaccin à l'étude ; Population PP

Antigènes	Seuil de réponse	Marge de non-infériorité	Vaxneuvance (N=537) %	Prevenar 13 (N=533) %	Différence entre les groupes % [IC95] ; p pour la non-infériorité
Anatoxine diphtérique	≥0,1 UI/ml	-10%	99,3	99,8	-0,6 [-1,7 ; 0,4] ; p<0,001
Anatoxine tétanique	≥0,1 UI/ml	-5%	99,6	100	-0,4 [-1,3 ; 0,3] ; p<0,001
Coqueluche PT	≥5 EU/ml	-10%	99,4	99,6	-0,2 [-1,3 ; 0,9] ; p<0,001
Coqueluche FHA	≥5 EU/ml	-10%	99,8	100	-0,2 [-1,0 ; 0,5] ; p<0,001
Coqueluche PRN	≥5 EU/ml	-10%	99,6	100	-0,4 [-1,3 ; 0,3] ; p<0,001
Hib-PRP	≥0,15 µg/ml	-10%	98,5	98,1	0,4 [-1,3 ; 2,1] ; p<0,001
HBsAg	≥10 mUI/ml	-10%	99,2	100	-0,8 [-2,0 ; -0,0] ; p<0,001
Poliovirus 1	Nab≥1:8	-5%	100	100	0,0 [-0,7 ; 0,7] ; p<0,001
Poliovirus 2	Nab≥1:8	-5%	100	100	0,0 [-0,7 ; 0,7] ; p<0,001
Poliovirus 3	Nab≥1:8	-5%	100	99,8	0,2 [-0,5 ; 1,1] ; p<0,001

Tableau 26. Etude P025 – PNEU-PED-EU – MGT d’anticorps contre le rotavirus à J30 PPS ; Population PP

Antigène	Vaxneuvance (N=520) MGT	Prevenar 13 (N=503) MGT	Ratio des MGT [IC95] ; p pour la non-infériorité
Rotavirus	45,39	47,07	0,96 [0,80 ; 1,16] ; p<0,001

3.4.2. Etude P027 – PNEU-DIRECTION

Pour rappel, l’étude P027 – PNEU-DIRECTION était une étude d’interchangeabilité évaluant l’interchangeabilité des vaccins Vaxneuvance et Prevenar 13 chez des nourrissons en bonne santé âgés de 2 mois (42 à 60 jours). Le groupe 1 a reçu exclusivement Vaxneuvance, le groupe 2 a reçu un protocole mixte et le groupe 5 a reçu exclusivement Prevenar 13. En parallèle, cette étude a évalué la co-administration de Vaxneuvance avec le vaccin Recombivax HB dirigé contre l’hépatite B ou le vaccin Rotateq dirigé contre le rotavirus.

Les critères de jugement étaient la proportion de participants avec un titre d’anticorps anti-AgHBs ≥ 10 mUI/ml à J30 après la 3^e dose de vaccin et les MGT d’anticorps contre le rotavirus à J30 après la 3^e dose de vaccin (Groupes 1 et 2 vs Groupe 5).

La non-infériorité en termes d’immunogénicité (vis-à-vis des antigènes AgHBs et du rotavirus) de Vaxneuvance co-administré avec les vaccins Recombivax HB/Rotateq comparativement à Prevenar 13 co-administré avec ces mêmes vaccins a été démontrée (Tableau 27).

Tableau 27. Etude P027 – PNEU-DIRECTION - Taux de réponse sérologique vis-à-vis de l’antigène AgHBs à J30 après la 3^e dose et MGT d’anticorps contre le rotavirus à J30 après la 3^e dose de vaccin; Population PP

Antigène	Groupe 1 + Groupe 2	Groupe 5
Anti-HbsAg		
N	284	153
Réponse sérologique (%)	98,9	98,7
Différence % [IC95] ; p pour la non-infériorité	-0,2 [-3,7 ; 2,0] ; p<0,001	
Rotavirus		
N	290	152
MGT	291,4	283,1
Ratio des MGT [IC95] ; p pour la non-infériorité	0,97 [0,70 ; 1,34] ; p<0,001	

3.4.3. Etude P029 – PNEU-PED-US

Pour rappel, l’étude P029 – PNEU-PED-US a été menée chez des nourrissons de 2 mois selon le schéma vaccinal en vigueur aux USA. Elle a permis de décrire l’immunogénicité vis-à-vis des antigènes contenus dans 5 vaccins pédiatriques (Pentacel, Vaqta, Hiberix, MMRII et Varivax) après une co-administration avec Vaxneuvance ou Prevenar 13.

Les critères de jugement étaient :

- Le taux de réponse sérologique et les MGT des anticorps pour les différents antigènes contenus dans le vaccin Pentacel à J30 après la 3^e dose de vaccin à l’étude

– Taux de réponse sérologique pour les différents antigènes contenus dans les vaccins Vaqta, Hiberix, MMRII et Varivax à J30 après la 4ème dose de vaccin à l'étude

Concernant Pentacel, les taux de réponse sérologique étaient élevés allant de 63,7% (Pertussis-FIM2/3) à 100% (Tétanus toxoid, Poliovirus 2 et 3) dans le groupe Vaxneuvance et de 61,7% (Pertussis-FIM2/3) à 100% (Poliovirus 2 et 3) dans le groupe Prevenar 13.

Concernant les autres vaccins, les taux de réponse sérologique étaient élevés allant de 95,8% (Oreillons) à 98,9% (Hib-PRP) dans le groupe Vaxneuvance et de 97,1% (Hépatite A) à 100% (Hib-PRP) dans le groupe Prevenar 13.

Au total, les données de co-administration montrent :

- La non-infériorité de Vaxneuvance par rapport au Prevenar 13 quand ils sont co-administrés avec les vaccins Infanrix hexa et Rotarix en termes d'immunogénicité vis-à-vis des antigènes contenus dans ces vaccins
- La non-infériorité de Vaxneuvance administré seul ou selon un schéma mixte par rapport à Prevenar 13 seul quand ces vaccins sont co-administrés avec les vaccins Recombivax et RotaTeg en termes d'immunogénicité vis-à-vis des antigènes contenus dans ces vaccins
- Des taux de réponse allant de 60% et de 95% dans le groupe Vaxneuvance et proches de ceux observés dans le groupe Prevenar après une co-administration avec les vaccins Pentacel, Vaqta, Hiberix, MMRII et Varivax.

3.5. Autres informations disponibles

3.5.1. Recommandations internationales

Le vaccin conjugué 15-valent a déjà été intégré par plusieurs pays dans leur stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoques chez l'enfant. En Europe, la Belgique et la Grèce recommande ce vaccin au même titre que le vaccin VPC13. L'ensemble des pays recommande l'utilisation du vaccin VPC15 de façon interchangeable avec VPC13 sans modification du schéma de vaccination.

Tableau 28 : Recommandations internationales concernant l'intégration du vaccin VPC15 dans les stratégies de vaccination contre les infections à pneumocoques chez l'enfant

Pays	Date	Recommandation
Belgique (17)	Janvier 2023	Nouveaux nés : 3 doses (2 mois, 4 mois et rappel à 12 mois) de VPC 13 ou VPC 15 sans recommandations préférentielles Prématurés (< 37 semaines) : 4 doses (8, 12 et 16 semaines, puis rappel à 12 mois) de VPC 13 ou VPC 15
Grèce ⁷		Nouveaux nés : 3 doses (2 mois, 4 mois et rappel à 12 mois) de VPC 13 ou VPC 15
Etats-Unis (18, 19)	2023	Nouveaux nés : 4 doses (2 mois, 4 mois, 6 mois et rappel entre 12 et 15 mois) avec VPC 13 ou VPC 15.
Canada (20)	21 mars 2023	Nouveaux nés : 3 doses à 2, à 4 mois et à 12 mois de VPC13 ou 15

⁷ [Vaccine Scheduler | ECDC \(europa.eu\)](https://www.euro.who.int/en/about-us/partners/vaccine-scheduler)

3.5.2. Etudes en cours et à venir

L'étude PNEU-ERA (V114-032) est en cours. Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, contrôlée, randomisée, en double-aveugle, évaluant la supériorité et la tolérance de Vaxneuvance dans la prévention de l'otite moyenne aigue (OMA) en comparaison des vaccins recommandés dans les calendriers vaccinaux des régions étudiées, dans une population de nourrissons. Le critère de jugement principal est le nombre de participants présentant un premier épisode d'OMA causée par les sérotypes contenus dans Vaxneuvance. Le rapport clinique de cette étude est attendu courant 2023

4. Recommandation

Le vaccin Vaxneuvance a obtenu une AMM européenne le 13 décembre 2021⁸ pour la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës chez les adultes de plus de 18 ans. Une extension d'AMM a été obtenue le 21 octobre 2022 pour la population pédiatrique. Le laboratoire MSD a sollicité la HAS pour une demande d'intégration du vaccin Vaxneuvance dans la stratégie de vaccination actuelle de prévention des infections à pneumocoque chez les nourrissons, enfants et adolescents de moins de 18 ans. L'objectif de ce rapport est d'évaluer l'ensemble des données d'immunogénicité et de tolérance disponibles sur le vaccin Vaxneuvance afin de préciser sa place dans la stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoques dans cette population.

Pour ce faire, la HAS a pris en compte les considérations suivantes :

- La situation épidémiologique montrant une tendance à la hausse de l'incidence des infections invasives à pneumocoques entre 2015 et 2019 principalement liée à l'augmentation de l'incidence de plusieurs sérotypes non inclus dans le vaccin conjugué 13-valent (VPC13) (notamment le sérotype 24F chez les enfants) et au sérotype 3 inclus dans le VPC13, du fait d'une moindre protection du vaccin contre ce sérotype ;
- La fréquence des bactériémies et méningites imputables aux sérotypes 22F et 33F inclus le vaccin Vaxneuvance et non couvert par VPC13 : respectivement 5,1% et 1,71 % des bactériémies et de 0% et 5,88% des méningites en 2020 ;
- La stratégie vaccinale actuelle qui prévoit la primovaccination obligatoire chez tous les nourrissons par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13) selon un schéma vaccinal de primovaccination à deux injections à deux mois d'intervalle à l'âge de 2 mois et à 4 mois suivies d'une dose de rappel à l'âge de 11 mois. En outre, pour les prématurés et les nourrissons à risque élevé de contracter une infection à pneumocoque, le maintien d'un schéma vaccinal renforcé comprenant une primovaccination à trois injections (2 mois, 3 mois, 4 mois) du vaccin VPC13 suivies d'une dose de rappel est recommandé. À partir de l'âge de 2 ans, la vaccination est recommandée pour les patients à risque ; elle est effectuée avec un vaccin VPC13, suivi d'un vaccin pneumococcique polysidique non conjugué 23-valent (VPP23).
- Les caractéristiques de ce vaccin, constitué de deux sérotypes additionnels par rapport au Prevenar 13. Ce vaccin contient également une protéine vectrice CRM 197 et 0,125 mg d'adjuvant à base de phosphate d'aluminium ;
- Les critères OMS pour l'évaluation des nouveaux vaccins conjugués pneumococciques, n'impliquant pas d'études d'efficacité clinique utilisant un placebo à titre de contrôle, mais uniquement des études d'immunogénicité comparatives selon un schéma d'étude de non-infériorité
- Les données d'immunogénicité du vaccin Vaxneuvance :
 - Les données de l'étude de phase III P025 PNEU PED EU réalisée en Europe comparant Vaxneuvance à Prevenar 13 chez des nourrissons âgés de 2 mois selon le schéma vaccinal en vigueur en France. Les résultats de cette étude ont permis de démontrer la non-infériorité de Vaxneuvance par rapport à Prevenar 13 pour les 13 sérotypes communs en termes de taux de réponse sérologique (défini comme la proportion de participants avec une réponse

⁸ Agence européenne des médicaments. Vaxneuvance suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin pneumococcique polysidique conjugué (15-valent, adsorbé). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxneuvance-epar-product-information_fr.pdf

sérologique $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$) et de moyennes géométriques des titres d'anticorps et sa supériorité pour les deux sérotypes additionnels 22F et 33F, à J30 après la dernière dose reçue. Des taux de réponse OPA élevés et proches dans les deux groupes ont été observés pour les 13 sérotypes communs à J30 après la dernière dose ;

- Les données de l'étude de phase III P024 PNEU PLAN comparant Vaxneuvance et Prevenar 13 chez des enfants et adolescents en bonne santé, âgés de 7 mois à 17 ans, vaccinés selon un schéma adapté à leurs antécédents de vaccination. Les résultats montrent une immunogénicité comparable entre les deux groupes pour la plupart des sérotypes communs et supérieures pour les deux sérotypes additionnels 22F et 33F.
- Les données des études P023 PNEU SICKLE, P030 PNEU WAY PED et P022 PNEU STEM qui ont été réalisées respectivement chez participants atteints de drépanocytose, porteurs du VIH et ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques et ayant montré une immunogénicité comparable entre les groupes Vaxneuvance et Prevenar 13
- Les données de tolérance du vaccin Vaxneuvance montrant :
 - Un profil de tolérance globalement similaire entre les vaccins Vaxneuvance et Prevenar 13. Une réactogénicité plus fréquente a été constatée avec Vaxneuvance, avec en particulier une fréquence significativement plus élevée de certains effets indésirables locaux (notamment douleur et l'irritabilité). La majorité des événements indésirables étaient d'intensité légère ou modérée et de courte durée (≤ 3 jours).
 - Une fréquence des événements indésirables graves comparable entre les vaccins Vaxneuvance et Prevenar 13. Aucun événement indésirable grave n'a été considéré comme étant lié au vaccin et aucun participant n'est décédé au cours de l'étude.
- Les données de co-administration du vaccin Vaxneuvance avec les vaccins Infanrix hexa, Rotarix, Recombivax et HB/Rotateq suggérant que Vaxneuvance peut être administré conjointement avec ces vaccins.
- Les recommandations de la Belgique, la Grèce, les Etats-Unis et le Canada intégrant le vaccin Vaxneuvance dans leur stratégie de vaccination de façon interchangeable avec VPC13 sans modification du schéma de vaccination.

Au terme de son évaluation, la HAS considère que le vaccin Vaxneuvance peut être intégré dans la stratégie vaccinale française pour la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës à pneumocoque chez les nourrissons, les enfants et les adolescents de 6 semaines à moins de 18 ans.

La HAS estime que bénéfices supplémentaires conférés par l'ajout de deux sérotypes (22F et 33F responsables respectivement de 5,1% et 1,71 % des bactériémies et 0% et 5,88% des méningites à pneumocoque en 2020) justifie l'utilisation de Vaxneuvance en alternative au vaccin VPC13.

Conformément au calendrier de vaccination actuellement en vigueur⁹, la HAS recommande les schémas vaccinaux suivants :

Pour les pour l'ensemble des nourrissons jusqu'à l'âge de 2 ans :

⁹ Ministère de la santé et de la prévention. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2023. Paris: Ministère de la santé et de la prévention; 2023. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal2023.pdf

- les nourrissons âgés de 2 à 6 mois : une dose de Vaxneuvance ou VPC13 à 2 mois (8 semaines) et à 4 mois avec une dose de rappel à 11 mois ;
- les nourrissons âgés de 7 à 11 mois non vaccinés antérieurement : deux doses de Vaxneuvance ou VPC13 à deux mois d'intervalle suivies d'une dose de rappel un an plus tard ;
- les nourrissons âgés de 12 à 23 mois non vaccinés antérieurement : deux doses de Vaxneuvance ou VPC13 à au moins deux mois d'intervalle.

Pour les prématurés et les nourrissons à risque élevé d'infection pneumococcique (IP) :

- une dose de Vaxneuvance ou VPC13 à 2 mois (8 semaines), 3 et 4 mois avec un rappel à l'âge de 11 mois.

Pour les enfants à risque élevé d'IP âgés de 2 ans à moins de 5 ans (soit 59 mois au plus) :

- non vaccinés antérieurement avec un vaccin conjugué : deux doses de Vaxneuvance ou VPC13 à deux mois d'intervalle, suivies d'une dose de vaccin 23-valent (VPP23) au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 15-valent ;
- vaccinés avant l'âge de 24 mois avec un vaccin conjugué : une dose de VPP 23 ;

Pour les enfants âgés de 5 ans et plus, à risque élevé d'IP, quel que soit le risque :

- Les personnes non antérieurement vaccinées reçoivent la primo-vaccination pneumococcique par une dose de Vaxneuvance ou VPC13 suivie d'une dose de VPP23 ;
- Les personnes qui n'ont reçu antérieurement que le vaccin VPP23 pourront recevoir une injection de Vaxneuvance ou VPC13 si la vaccination antérieure remonte à plus de 1 an ; l'injection ultérieure du VPP23 sera pratiquée avec un délai minimal de cinq ans par rapport à la date d'injection du VPP23 ;
- Les personnes déjà vaccinées avec la séquence VPC13 - VPP23 ou Vaxneuvance - VPP23 pourront recevoir une nouvelle injection de VPP23 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection de ce même vaccin.

La HAS précise que la stratégie de vaccination antipneumococcique sera actualisée en fonction de l'évolution des données, notamment au regard de l'avis de l'EMA sur l'autorisation de mise sur le marché de vaccins avec une plus large couverture sérotypique et selon l'évolution de la situation épidémiologique.

Références bibliographiques

1. Agence européenne des médicaments. Vaxneuvance suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin pneumococcique polysidique conjugué (15-valent, adsorbé). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxneuvance-epar-product-information_fr.pdf
2. Ministère de la santé et de la prévention. Troisième bilan annuel des obligations vaccinales du nourrisson. Paris: Ministère de la santé et de la prévention; 2022.
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_3eme_annee_obligations_vaccinales.pdf
3. Santé publique France. Infections à pneumocoque [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2022.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque>
4. Organisation mondiale de la santé. Pneumocoque. Normes de surveillance des maladies évitables par la vaccination. Genève: OMS; 2018.
https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/who-surveillancevaccinepreventable-17-pneumococcus-french-r1.pdf
5. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. Streptococcus pneumoniae: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol* 2018;16(6):355-67.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0001-8>
6. Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, Montico M, Vecchi Brumatti L, Bavcar A, *et al.* Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS One* 2012;7(4):e36226.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0036226>
7. Haute Autorité de Santé, Société de pathologie infectieuse de langue française, Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique. Otite moyenne aiguë purulente de l'enfant. Mise à jour en juillet 2021. Fiche. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283394/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-otite-moyenne-aigue-purulente-de-l-enfant-fiche-memo
8. Global, regional, and national progress towards Sustainable Development Goal 3.2 for neonatal and child health: all-cause and cause-specific mortality findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2021;398(10303):870-905.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01207-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01207-1)
9. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012;67(1):71-9.
<http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.129502>
10. Partouche H, Lepoutre A, Buffel du Vaure C, Poisson T, Toubiana L, Gilberg S. Incidence of all-cause adult community-acquired pneumonia in primary care settings in France. *Med Mal Infect* 2018;48(6):389-95.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2018.02.012>
11. Haut conseil de la santé publique. Avis du 10 mars 2017 relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à pneumocoque pour les adultes. Paris: HCSP; 2017.
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clef=r=614>
12. Ministère de la santé et de la prévention. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2023. Paris: Ministère de la santé et de la prévention; 2023.
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal2023.pdf
13. Centre National de Référence des pneumocoques. Activités du CNRP [En ligne]. Créteil: CNRP; 2023.
<https://cnr-pneumo.com/activites>
14. Santé publique France. Données infra-nationales de couverture vaccinale pneumocoque [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2023.
<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-infra-nationales-de-couverture-vaccinale-pneumocoque>
15. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine (PCV) review of impact evidence (PRIME). Summary of findings from systematic review. Geneva: WHO; 2017.
https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Oct2017/9_session_PCv/Oct2019_session9_PCv_PRIMEsummary.pdf
16. Organisation mondiale de la santé. Vaccins antipneumococques. Note de synthèse de l'OMS. *Relevé Epidémiol Hebdo* 2012;87(14):129-44.
17. Conseil supérieur de la santé. Vaccination de l'enfant et de l'adolescent contre le pneumocoque. Avis n° 9746. Bruxelles: CSS; 2023.
https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20230117_css-9746_vaccination_contre_le_pneumocoque_vweb.pdf
18. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine (shot) for pneumococcal disease [En ligne]. Atlanta: CDC; 2022.
<https://www.cdc.gov/vaccines/parents/diseases/pneumo.html>
19. Advisory Committee on Immunization Practices, Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Leidner AJ, Campos-Outcalt D, *et al.* Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. children: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(37):1174-81.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7137a3>
20. Comité consultatif national de l'immunisation. Directives provisoires sur l'utilisation du vaccin conjugué 15-valent (PNEU-C-15) contre le pneumocoque dans les populations pédiatriques. Ottawa: CCNI; 2023.
<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vaccins->

[immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-directives-provisoires-vaccin-conjugué-15-valent-pneu-c-15-pneumocoque-populations-pediatriques.html](https://www.has-sante.fr/fr/immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-directives-provisoires-vaccin-conjugué-15-valent-pneu-c-15-pneumocoque-populations-pediatriques.html)

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de mise sur le marché
CMG	Concentration moyenne géométrique
CNRP	Centre National de Référence des Pneumocoques
EI	Effets indésirables
EIG	Effets indésirables graves
GMFR	Coefficient de multiplication des moyennes géométriques des titres
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP	Haut conseil de la santé publique
IC95	Intervalle de confiance à 95%
IgG	Immunoglobuline G
IIP	Infections invasives à pneumocoques
IP	Infections à pneumocoques
MGT	Moyenne géométrique des titres
OMS	Organisation mondiale de la santé
OPA	Activité opsono-phagocytaire
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PAC	Pneumonies aiguës communautaires
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VPC	Vaccin pneumococcique conjugué
VPP23	Vaccin pneumococcique polysidique non conjugué 23-valent

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

